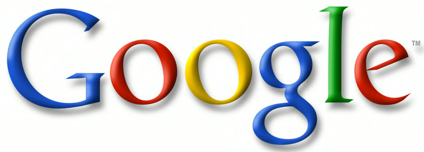



SIGILLVM ACADEMIAE HARVARDIANAE IN NOV ANG
CHRISTO ET ECCLESIAE
VE
RI
TAS

ARCHIVIO

PER LE

SCIENZE MEDICHE

FONDATO DA

GIULIO BIZZOZERO

PUBBLICATO DA

C. BOZZOLO (Torino) — P. FOÀ (Torino) — C. GOLGI (Pavia)
L. GRIFFINI (Genova) — N. MANFREDI (Pisa)
E. MARCHIAFAVA (Roma) — A. MOSSO (Torino) — L. PAGLIANI (Torino)
E. PERRONCITO (Torino)
E. SERTOLI (Milano) — G. TIZZONI (Bologna)

E DIRETTO DA

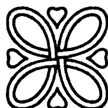
B. MORPURGO
Professore di Patologia generale

R. FUSARI
Professore di Anatomia umana normale

nell'Università di Torino

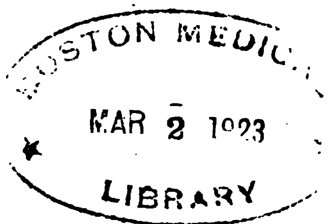
VOLUME XXVIII

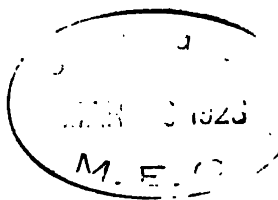
Con 25 Tav. e 11 Fig. nel testo.



TORINO
CARLO CLAUSEN (HANS RINCK Succ.)
Libraio delle LL. MM. il Re e la Regina

1904.





Stabilimento Tipografico G. Capella - Via Garibaldi - Ciriè.

INDICE

delle materie contenute nel presente volume

MEMORIE ORIGINALI.



ARCHIVIO

PER LE

SCIENZE MEDICHE

FONDATO DA

GIULIO BIZZOZERO

PUBBLICATO DA

C. BOZZOLO (Torino) — P. FOÀ (Torino) — C. GOLGI (Pavia)
L. GRIFFINI (Genova) — N. MANFREDI (Pisa)
E. MARCHIAFAVA (Roma) — A. MOSSO (Torino) — L. PAGLIANI (Torino)
E. PERRONCITO (Torino)
E. SERTOLI (Milano) — G. TIZZONI (Bologna)

E DIRETTO DA

B. MORPURGO
Professore di Patologia generale

R. FUSARI
Professore di Anatomia umana normale

nell'Università di Torino

Vol. XXVIII - Fasc. 1°
Con 4 Tavole.



TORINO
CARLO CLAUSEN (HANS RINCK Succ.)
Libraio delle LL. MM. il Re e la Regina

1904.

Stabilimento Tipografico G. CAPELLA - Ciriè.

Ai Lettori

*Il Comitato per la pubblicazione di quest'*Archivio *ci ha offerto di assumerne la Direzione. Noi abbiamo accettato, orgogliosi di porgere l'omaggio dell'opera nostra alla memoria del grande e caro Maestro che ne fu il fondatore e grati della fiducia in noi posta da quegli illustri Colleghi, che con Bizzozero cooperarono per 25 anni a mantenere elevato l'indirizzo di questo Periodico.*

*Il nostro programma è quello di conservare all'*Archivio *la dignitosa e proficua mansione di accogliere e coordinare gli sforzi degli studiosi per un progresso armonico delle varie branche della medicina scientifica.*

*Questo scopo non ci sembra meno opportuno oggi di quello che non fosse nell'epoca in cui l'*Archivio *ebbe origine; perchè, mentre con la tendenza moderna a suddividere le discipline mediche si vanno moltiplicando i periodici speciali, riesce tanto più utile che vi sia ancora un campo nel quale si mantenga fra le questioni e le ricerche di indole diversa quel contatto, il quale è necessario perchè l'opera degli studiosi non riesca frammentaria, e che per se stesso può essere causa di ulteriori progressi nella scienza.*

*Perchè l'*Archivio *proceda nella via fin qui gloriosamente percorsa noi facciamo assegnamento, non solo sull'opera diligente del Comitato di pubblicazione, ma anche sulla collaborazione di tutti coloro che, più che in qualsivoglia concetto teorico, hanno fede nel lavoro metodico e nella ricerca sincera.*

B. Morpurgo. R. Fusari.

Torino, Giugno 1904.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 1.

Istituto d'Igiene della R. Università di Pisa
(diretto dal Prof. A. Di Vestea)

SUI FENOMENI
DI
AGGLUTINAZIONE DEI BATTERI

Per il Dott. **GINO DE' ROSSI** *aiuto*

(Comunicazione all'Accademia Medica di Pisa, nella seduta del 23 marzo 1904).

§ 1. Il fenomeno dell'agglutinazione scoperto e studiato primitivamente in rapporto con i microbi mobili, sembrò allora dover essere intimamente legato alla presenza dell'apparato cigliare. Così il Malvoz (1) sino dal 1897 aveva osservato che i bacilli del tifo, lavati ripetutamente con acqua, perdevano completamente la mobilità, apparivano privi di ciglia e non erano più suscettibili di essere agglutinati.

Tale osservazione fu l'anno dopo confermata da Dineur (2) il quale attribuì alle ciglia la parte essenziale nel meccanismo dell'agglutinazione che egli faceva dipendere da modificazioni che sotto l'influenza delle sostanze agglutinanti si verificherebbero nelle ciglia stesse le quali acquisterebbero « la proprietà di aderire le une alle altre, intrecciandosi a poco a poco e imprigionando nella rete così formata i bacilli a cui esse sono fissate e che trascinano con sè ».

(1) Agglutination du B. typhosus par des substances chimiques (*Ann. Pasteur*, *1897. n. 6*).

(2) Recherches sur le mécanisme de l'agglutination du b. tiphique (*Bull. de l'Académie de Médecine de Belgique*, 1898).

Dimostratosi successivamente che il fenomeno dell'agglutinazione non è proprio dei soli microbi mobili, ma anche di quelli sprovvisti di movimento, e di altri elementi cellulari, l'ipotesi del Dineur è stata abbandonata, preferendosi le altre (Gruber, Bordet, ecc.) che danno una spiegazione più generale del meccanismo dell'agglutinazione. La questione meritava però di essere ripresa, ed è stata realmente ripresa negli ultimi tempi, sotto un altro punto di vista. Pur essendo evidente che nel semplice fatto dell'adesione e dell'aggrovigliamento delle ciglia non poteva trovarsi senz'altro una spiegazione sufficiente del fenomeno dell'agglutinazione, ciò nondimeno non appariva meno evidente la opportunità di ricercare qual parte spettasse, nel fenomeno stesso, all'apparato cigliare, nel caso dei microganismi mobili, solo che si ponesse mente alla grande differenza nel modo di manifestarsi della agglutinabilità nei vari elementi cellulari a seconda che questi sieno mobili o immobili. E per limitarsi al campo della batteriologia, non è veramente suggestiva, a questo riguardo, la differenza tra il bacillo del tifo, il b. coli, il vibrione del colera, il piocianeo, il b. del tetano, e altri bacilli mobili, sensibili anche a enormi diluizioni del siero specifico (naturale o sperimentale) e gli altri microrganismi privi di veri movimenti attivi (tubercolosi, difterite, morva, meningococco, bacillo dell'influenza, ecc.) nei quali il fenomeno dell'agglutinazione o manca del tutto, o si verifica solo con diluizioni molto deboli del siero degli ammalati o degli animali appositamente preparati?

Ora, il fenomeno della mobilità, intesa come vera e propria traslazione della cellula batterica, non come semplice movimento molecolare che può talvolta essere così accentuato da trarre in errore osservatori superficiali, è senza dubbio dipendente dalla presenza di ciglia. Questi elementi, che nelle culture ad uno stadio avanzato di sviluppo subiscono notevoli variazioni e finiscono poi per scomparire, presentano del resto una notevole costanza di forma, di disposizione e, fino ad un certo punto, anche di numero, e ad onta della loro estrema sottigliezza rappresentano per la loro lunghezza e la loro quantità, una parte tutt'altro che indifferente della compa-

gine di vari microrganismi. Valga l'esempio del bacillo del tifo, quello cioè in cui il fenomeno dell'agglutinazione sperimentale ha raggiunto i limiti più alti e in cui è evidente che l'insieme dell'apparato cigliare rappresenta normalmente (pur facendo la debita parte al fatto supposto ma non dimostrato dell'ingrossamento delle ciglia per il processo di colorazione) una massa non inferiore a quella del corpo batterico propriamente detto.

Se poi a questa considerazione di ordine — se mi si permette la parola — quantitativo, si aggiunge l'altra di ordine qualitativo, che cioè non è oggi ancora risolta la questione se le ciglia debbano considerarsi come propaggini del protoplasma della cellula batterica o come semplici dipendenze della membrana, conviene ammettere, da un punto di vista generale, che, per la difficoltà che fino a poco tempo fa si incontrava negli speciali procedimenti di colorazione, troppo si sono finora trascurati questi elementi, contentandoci tutt'al più di trarne profitto nella descrizione delle varie specie come un carattere di assai scarsa importanza nella sistematica batteriologica, senza tenerne conto veruno nello studio e nella interpretazione dei fatti relativi alle manifestazioni biologiche dei batteri. Fra le quali appunto, è quella così interessante dell'agglutinazione: e non sembra strano che non potendo essa trovare senz'altro una semplice spiegazione in rapporto con la presenza delle ciglia, ci si sia così poco preoccupati di stabilire almeno quale parte vi abbiano questi organi del movimento, in quei microrganismi in cui essi si possono mettere in evidenza?

§ 2. Le ricerche in proposito sono molto scarse, e completamente discordi tra loro. Nicolle e Trenel (1) ritengono che l'attitudine agglutinativa o agglutinabilità e il potere agglutinogeno sieno due proprietà parallele, indissociabili in ciascuna specie batterica, e in stretto rapporto colla mobilità

---

(1) Recherches sur le phénomene de l'agglutination (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1902, p. 562).

dei batteri. Solo i microbi mobili sono dotati di una vera sensibilità all'azione delle agglutinine, solo essi sono nettamente agglutinogeni, i microbi sprovvisti di mobilità sono poco o punto agglutinabili, poco o punto agglutinogeni. « La mobilità dei microbi dipendendo dalla presenza di ciglia sulla loro superficie, *sembra legittimo pensare* che all'involucro cigliare spetti la parte più importante nel fenomeno dell'agglutinazione ». Queste affermazioni e l'ipotesi conclusiva si basano sopra due serie di esperimenti: — 1° Il bacillo del tifo coltivato a 42° perde la mobilità e subisce notevole diminuzione del suo potere agglutinante e agglutinogeno. Ma, a parte la considerazione che le modificazioni subite da un microrganismo coltivato in condizioni così spiccatamente disgenesiche non è dimostrato debbansi semplicemente ridurre alla perdita delle ciglia, questi risultati di Nicolle e Trenel sono contraddetti da Lesieur (1), il quale afferma che la cultura a 44°,5 non modifica in generale l'agglutinabilità del bacillo di Eberth. — 2° Nicolle e Trenel hanno poi studiato un tifosimile che coltivato a 35° è immobile, mentre tenuto alla stufa a 18°, a poco a poco, per mezzo di passaggi successivi, sarebbe divenuto mobile. Le esperienze praticate con queste due forme del medesimo bacillo avrebbero dimostrato che, con inoculazioni ripetute a conigli della forma mobile, si può ottenere un siero agglutinante per essa, ma non per la forma immobile, mentre con il bacillo immobile non si ottiene siero agglutinante nè per l'uno, nè per l'altro. Si noti però che gli AA. confessano di non essere mai riusciti a colorare le ciglia del microrganismo che essi dicono mobile.

Contemporaneamente al lavoro di Nicolle e Trenel ne comparve un altro di Defalle (2), che giunge a conclusioni press'a poco uguali, ma più estese, inquantochè egli attribuisce non solo all'involucro cigliare, ma anche alla capsula di alcuni microrganismi una notevole influenza nel meccanismo del-

---

(1) Rapports entre l'agglutinabilité et la mobilité des bacilles d'Eberth (*Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1903, n. 3).

(2) Recherches sur le rôle de l'enveloppe des microbes dans l'agglutination (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1902, p. 595).

l'agglutinazione. Egli pure si basa su un doppio ordine di ricerche: — 1° L'inoculazione sperimentale di numerose specie microbiche alcune cigliate altre no, eseguita press'a poco nelle medesime condizioni, dà luogo a produzione di agglutinine specialmente notevole quando trattasi di microbi cigliati, mentre quelli sprovvisti di ciglia conferiscono al siero degli animali iniettati un potere agglutinante che rimane sempre relativamente poco elevato. È la conferma su larga scala dei fatti risultanti dalla esperienza clinica e di laboratorio circa la differenza del potere agglutinante e agglutinogeno dei batteri mobili e immobili. — 2° Ma l'A. giustamente rilevando il punto debole di queste ricerche, nota, che « la tesi sostenuta sarebbe assai più solida se le esperienze si appoggiassero non più su microbi di specie differenti, ma su una sola specie batterica di cui si potessero produrre a volontà modificazioni dell'involucro cigliare ». Anch'egli ha eseguito pertanto una seconda serie di esperimenti col *Bacillus mycoides*, che coltivato a 37° in passaggi su agar comune, rinnovati ogni 24 ore, è mobile e provveduto di numerose ciglia, mentre una cultura derivante dalla semina delle sole spore del medesimo microrganismo è composta di elementi molto meno mobili, con ciglia scarse e corte, e talvolta mancanti del tutto. I risultati ottenuti dall'inoculazione di queste due varietà di un medesimo microrganismo appaiono abbastanza incerti, ma in massima concorderebbero con quelli ottenuti da Nicolle e Trenel.

La tesi opposta viene sostenuta da Lesieur (loc. cit.), ma con argomenti anche meno convincenti. Egli si occupa esclusivamente del bacillo del tifo trattando della sua mobilità naturale primitiva e della mobilità artificialmente aumentata, diminuita o soppressa, in rapporto con le variazioni dell'agglutinabilità. Afferma che su 35 bacilli di Eberth da lui isolati dal sangue di tifosi o dalle acque ve ne erano alcuni poco o punto mobili, alcuni inagglutinabili, senza però che esistesse un rapporto assoluto e costante tra mobilità e agglutinabilità. Nulla esso ci dice circa la natura del siero agglutinante e la tecnica seguita, nulla circa i mezzi di identificazione dei microrganismi isolati: e quando si pensi

che si ha a che fare da un lato con una ricerca estremamente delicata, e d'altra parte che esistono numerosi microrganismi affatto identici al bacillo di Eberth per i più importanti caratteri culturali, ma che — come avrò anch'io occasione di dimostrare in una prossima pubblicazione, se ne debbono nettamente differenziare in base al doppio criterio morfologico e sierodiagnostico, — una conclusione del genere di quella surriferita non può senz'altro accettarsi sulla base di una semplice affermazione. Quanto alle modificazioni artificiali della mobilità di tali bacilli, l'A. con uno speciale sistema di « allenamento » per mezzo di culture successive in candele filtranti immerse in tubi pieni di acqua peptonizzata salata, sarebbe riuscito con trapianti successivi da un lato dei microrganismi che più rapidamente traversano la candela, e d'altro lato di quelli che rimangono nell'interno di essa, ad aumentarne la mobilità nel primo caso, a diminuirla nel secondo. I risultati ottenuti messi in rapporto con le variazioni dell'agglutinabilità dimostrebbero secondo l'A. non esistere rapporto costante tra agglutinabilità e mobilità. La quale mobilità, del resto, l'A. ritiene che sia misurata con la maggiore esattezza dalla rapidità dell'intorbidamento del liquido esterno alla candela, senza nemmeno preoccuparsi dell'esame diretto dei microrganismi, e senza tener conto di tutte le altre condizioni alle quali è ben noto doversi, sotto questo riguardo, attribuire la massima importanza. Come già ho accennato, secondo Lesieur, la cultura a 44°,5 non modificherebbe la mobilità e l'agglutinabilità del bacillo del tifo, mentre la cultura in brodo fenicato diminuirebbe l'una e l'altra.

Viene ultima una recente pubblicazione di T. Smith e A. L. Reagh (1) i quali emettono un'opinione del tutto diversa dalle precedenti, sostenendo l'esistenza di due sorta di agglutinine, l'una delle quali agirebbe sul corpo, l'altra

---

(1) The non identity of agglutinins acting upon the flagella and upon the body of Bacteria *(Journal of medical Researches*, 1903, p. 89).

sulle ciglia dei batteri. Tale ipotesi è basata al solito su esperienze fatte su forme cigliate e non cigliate, se non che questi autori non si preoccupano nemmeno di ricorrere ad una medesima specie che possa coltivarsi nelle due diverse condizioni, ma si contentano dello studio comparativo di specie più o meno vicine, quali p. es.: un *b. coli* mobile, e un *b. lactis aerogenes* immobile, ciò che evidentemente non può permettere di trarre conclusioni attendibili dai reciproci rapporti delle proprietà agglutinante e agglutinogena.

Mi sono esteso alquanto in questa rassegna critica dei pochi lavori, circa la questione dei rapporti esistenti tra il fenomeno dell'agglutinazione e la mobilità dei microrganismi, perchè volevo risultasse evidente la conclusione che le varie e contradittorie opinioni, emesse in proposito, mancano finora di una sicura dimostrazione sperimentale, e che *è soprattutto in base a criteri di analogia (maggiore agglutinabilità delle specie batteriche mobili) che si è indotti a ritenere come più accettabile l'ipotesi che afferma l'esistenza di tale rapporto.*

§ 3. Col metodo di colorazione delle ciglia dei batteri da me descritto in precedenti memorie (1) noi siamo ora in possesso

(1) Il metodo primamente pubblicato in questo *Archivio* (volume XXIV. p. 297), fu poi notevolmente modificato. Il liquido colorante, unico, è così composto: Si sciolgono 50 gr. di acido fenico cristallizzato purissimo in 1000 gr. di acqua distillata, si aggiungono 40 gr. di acido tannico purissimo riscaldando a bagno maria fino a soluzione completa, e si mescola con gr. 2,5 di fucsina basica sciolta a parte in 100 cmc. di alcool assoluto. A 15-20 cmc. di questo liquido (perfettamente limpido e lungamente conservabile) versati in una provetta chiudibile con tappo di gomma, si aggiungono al momento della colorazione, a una a una, rimescolando ogni volta, poche goccie di una soluzione di potassa caustica, all'1 p. 0|0, fino ad aversi la comparsa di un precipitato pulverulento ben distinto nel liquido che, dopo il rimescolamento, scende lungo le pareti della provetta. Si filtra una o più volte rigettando sempre il filtrato sul medesimo filtro e raccogliendolo nella medesima provetta, fino ad aversi un liquido perfettamente limpido, che torna a gettarsi un'ultima volta sul filtro dal quale se ne fa cadere qualche goccia su ciascuno dei 4-5 vetrini preparati se-

di un mezzo relativamente semplice e ***assolutamente sicuro*** di osservazione di questi organi. E ciò mi ha permesso di studiare la questione con due serie di ricerche che formano oggetto della presente memoria:

1° Esame diretto delle modificazioni subite dalle ciglia nel fenomeno dell'agglutinazione;

2° Studio dei fenomeni di agglutinazione in seguito all'inoculazione di animali da esperimento coi soli corpi bacillari e colle sole ciglia di un medesimo microrganismo.

Dirò in breve della prima serie di ricerche, tanta è la semplicità di esse e la evidenza dei risultati ottenuti.

Ho inoculato conigli, secondo la tecnica consueta, con dosi progressive crescenti di bacillo del tifo, di una forma mobilissima di b. coli, e di un bacillo sottile, in modo da ottenerne sieri che agglutinavano rispettivamente i tre bacilli nelle proporzioni di 1 : 8000; 1 : 4000; 1 : 2500. Il fenomeno dell'agglutinazione a queste diluizioni era ancora evidentissimo sia alla reazione macroscopica (formazione di grumi e chiarificazione del liquido) che all'esame microscopico (presenza di grossi ammassi di microbi, scarsi bacilli isolati, nessuno mobile).

In apposite provette ho distribuito quantità esattamente misurate di colture in brodo bene sviluppate, ma ancora mobilissime (di 12-24 ore a 37°) dei microrganismi ricordati, aggiungendovi poi il siero dei rispettivi animali trattati, in proporzioni variabili, e tali che corrispondessero a diluizioni che da un minimo di 1:50 raggiungessero la massima diluizione che avevo previamente constatato dar luogo ad una netta agglutinazione. Le provette, chiuse con tappo di ovatta,

---

condo ho descritto nella memoria surricordata. Dopo un breve intervallo comincia a manifestarsi nel liquido deposto sui vetrini una iridescenza, poi un lieve intorbidamento e finalmente un precipitato. Sospendendo la colorazione dei diversi vetrini in questi varii stadi (lavando con acqua, asciugando e montando in balsamo) si è sicuri di cogliere almeno in uno di essi ***l'optimum*** della colorazione. Per maggiori particolari, cfr. ***Rivista d'Igiene e Sanità Pubblica***, 1902, p. 904; e 1904, p. 86.

venivano tenute per mezz'ora a 37°, poi per 12 ore in ghiacciaia. Trascorso questo periodo di tempo si centrifugava per riunire in un solo ammasso in fondo alle provette i fiocchi di agglutinazione formatisi con maggiore o minore evidenza a seconda delle diverse diluizioni, si decantava accuratamente tutto quanto il liquido limpido asciugando anche le pareti dei tubetti con un batuffolo di ovatta. Al deposito di ciascun tubetto si aggiungeva allora una grossa goccia di acqua distillata sterile, in cui con lievi scosse veniva messo in sospensione il precipitato, versandosi poi in un vetrino da orologio il liquido che appariva più o meno intensamente intorbidato, ma nel quale si distinguevano anche chiaramente numerosi granuli o fiocchetti di batteri agglutinati.

Mi valevo di questo liquido come della prima emulsione batterica da farsi per la colorazione delle ciglia, portandone cioè una grossa ansa in un secondo vetrino da orologio con circa 1 cmc. di acqua distillata, e di qua portando altre anse sui vetrini coprioggetti appositamente preparati, che poi venivano sottoposti alla colorazione. L'esame minuto dei preparati così ottenuti conduceva a una conclusione identica per i tre microrganismi e *qualunque fosse la concentrazione del siero adoperato*, che cioè le ciglia dei microrganismi non sembravano aver subita nessuna modificazione nè di forma, nè di numero, nè di disposizione.

Invero i preparati, tutti quanti, anche quelli derivanti dalle provette con forte proporzione di siero e nei quali nessun dubbio esisteva che l'agglutinazione non fosse avvenuta completamente (ciò che del resto aveva previamente dimostrato sia la spontanea chiarificazione del liquido, sia l'esame microscopico rilevante solo grossi grumi e nessun bacillo mobile), tutti i preparati, dico, presentavano numerosi bacilli isolati, staccatisi cioè dai grumi per le manovre surricordate, molti dei quali presentavano le ciglia perfettamente normali e ben disposte, così come si potevano, ad esempio, osservare in preparati di controllo fatti da culture normali non agglutinate. Ugualmente si osservavano nei preparati numerosi ammassi batterici, più o meno grandi, nei quali accanto a microrganismi privi di ciglia (o nei quali forse, per la loro speciale

disposizione queste non si erano potute mettere in evidenza), i più apparivano dotati di ciglia assai numerose, e qua e là riunite e intrecciate fra loro, ma senza che in questi intrecci fosse dato osservare la presenza di altri corpi batterici. Valga come esempio di queste apparenze il fotogramma 2, di una cultura del bacillo sottile agglutinata dal siero nella diluizione di 1 : 200. Il confronto col fotogramma 1 dimostra l'assoluta identità di aspetto delle ciglia. Si può dunque concludere che *in rapporto col fenomeno dell'agglutinazione non può, con i mezzi di cui oggi disponiamo, rilevarsi nessuna modificazione apparente della struttura, disposizione e numero delle ciglia dei batteri.*

§ 4. Nel corso di un lavoro di sistematica, per il quale sto passando a rassegna una larghissima serie di microrganismi, ho potuto constatare il fatto, del resto ben noto, che di questi alcuni sono dotati di ciglia molto resistenti, mentre in altri queste appaiono molto fragili, e con molta facilità si distaccano dal corpo dei batteri apparendo isolate nei preparati colorati, in alcuni punti dei quali possono trovarsi in numero addirittura enorme. Questa constatazione mi fece intravvedere la possibilità di separare le ciglia dal corpo bacillare propriamente detto, e la separazione mi sembrava dover essere specialmente attuabile in una specie nella quale al fatto della notevole fragilità delle ciglia si fosse accompagnato quello di una relativa grossezza del corpo batterico che così sarebbe risultato più sensibile alla centrifugazione. Ora, tale doppia condizione mi presentò un microrganismo isolato accidentalmente da una farina, e che per tutti quanti i suoi caratteri morfologici e culturali doveva identificarsi col *bacillus subtilis Ehrenberg*, notandosi però due fatti :

1° Che coltivato in brodo esso non produce la caratteristica pellicola superficiale ;

2° Che esso non appare innocuo per gli animali da esperimento, che uccide, con fenomeni di intossicazione, se inoculato in dosi assai elevate (una cultura in agar diluita in acqua uccide regolarmente il coniglio).

Ma quel che più ci importa notare è che si tratta di un

grosso bacillo che, coltivato nei mezzi liquidi, si presenta isolato o riunito in catena ma sempre dotato di notevole mobilità e che dalle culture recenti in agar (o anche da quelle in brodo trattate come ho detto col siero agglutinante) può dimostrarsi provvisto di numerose e belle ciglia disposte regolarmente tutto all'intorno del bacillo o del filamento (cfr. fotogr. 1), ma che se ne distaccano assai facilmente.

Con questo microrganismo ho eseguito tre serie di esperimenti con la tecnica seguente :

Di una cultura in brodo di 12-18 ore, mostrante numerosi bacilli mobilissimi, versavo una goccia sulla superficie di agar solidificato di recente in una grande scatola di Petri, distendevo accuratamente il liquido su tutta la superficie dell'agar aspirandone poi con molta cura l'eccesso con una pipetta sterilizzata. La piastra, messa in termostato a 37°, dopo 6-7 ore presenta un'abbondante patina bianchiccia discretamente asciutta e assai aderente, ma che per mezzo di una sottile e delicata ansa di platino può assai facilmente asportarsi nella sua quasi totalità senza trascinare con sè traccie apparenti del mezzo nutritivo. All'esame microscopico si mostra costituita di grossi ammassi filamentosi diluibili con una certa difficoltà in acqua o in soluzione fisiologica di $NaCl$ e che una volta ben isolati l'uno dall'altro presentano, almeno alcuni, lievi movimenti di traslazione. Non si osserva in questo stadio di sviluppo nessuna formazione di spore. La colorazione delle ciglia, eseguita su questo materiale, diluito con molta delicatezza, fa vedere, come già ho detto, che ogni filamento è dotato di numerosi, sottili flagelli (v. fotogramma 1).

Per mezzo di una sottile ansa di platino la patina batterica veniva portata in un piccolo cilindro di vetro a tappo smerigliato, della capacità di 30-40 cmc., e contenente circa 15 cmc. di soluzione fisiologica di $NaCl$ sterilizzata. Eseguito nel modo più completo possibile, e colla maggior cura di non ledere la superficie dell'agar, il raschiamento e il trasporto della cultura, il recipiente veniva chiuso col tappo smerigliato e sottoposto per 10 minuti a sbattimento manuale molto energico. Si otteneva così un'emulsione bianco lattea molto densa, per-

fettamente omogenea e che esaminata in goccia pendente mostrava in ogni campo del microscopio un numero enorme di bacilli, tutti immobili e perfettamente isolati l'uno dall'altro. La colorazione delle ciglia, fatta partendo da questa emulsione, mostra bacilli quasi assolutamente privi di ciglia: queste invece appaiono assai abbondanti staccate, disperse qua e là e specialmente ammassate, come suole sempre avvenire, in alcuni punti del preparato. Di questa emulsione una metà circa viene messa da parte in un bicchieretto sterilizzato, l'altra metà viene distribuita nei due tubetti di una piccola centrifuga (ematocrito di Hedin) capace di circa 2500 giri al minuto. Dopo mezz'ora o tre quarti d'ora di centrifugazione tutto il materiale batterico si è apparentemente riunito in fondo ai tubetti ove forma un abbondante deposito.

Si porta in un secondo bicchieretto sterile, aspirandolo per mezzo di una pipetta, il liquido che è *perfettamente limpido e trasparente* e che esaminato in goccia pendente non fa vedere che qualche rarissimo bacillo (2-3 per ogni campo del microscopio, e non sempre, mentre nell'emulsione se ne sarebbero contati parecchie migliaia). Ma se con questo liquido si fanno preparati che si sottopongono al metodo di colorazione delle ciglia, si vede che esso sebbene appaia perfettamente trasparente e limpidissimo, contiene un numero enorme di questi elementi alcuni integri, altri spezzati più o meno ma perfettamente riconoscibili. Il fotogramma 3 riproduce appunto uno di questi preparati, fatti, beninteso, non direttamente col liquido, ma previa fortissima diluizione di esso, e cioè portandone un'ansa in una grossa goccia di acqua distillata, e dal miscuglio portando un'ansa sul vetrino coprioggetti appositamente preparato. Si giudichi da ciò la ricchezza di ciglia del liquido!

Allontanata ogni traccia di esso dai due tubetti, il residuo viene ripreso con soluzione fisiologica sterile in quantità uguale al volume del liquido centrifugato, il tutto viene versato nel solito recipiente a tappo smerigliato agitando per 5 minuti, allo scopo di staccare le ciglia che possano essere rimaste aderenti ai bacilli nel primo trattamento. L'emulsione si riversa nei tubetti e si centrifuga fino a perfetta limpidezza

e trasparenza del liquido che viene aspirato con una pipetta e portato in un terzo bicchieretto. Il residuo batterico, ripreso col solito volume di soluzione fisiologica sterile, si raccoglie tutto quanto in un quarto bicchieretto. Quest'ultimo materiale, colorato, si presenta assolutamente privo di ciglia.

Disponevo così di quattro materiali: Il primo, che chiamo per brevità *liquido integro*, è appunto un'emulsione omogenea della patina culturale senza nessuna modificazione. Il secondo, che chiamerò *liquido cigliare*, è un liquido limpidissimo e trasparente ma che contiene un grandissimo numero di ciglia, e precisamente in un dato volume contiene le ciglia distaccatesi da un numero di batteri press'a poco uguale a quello dei batteri contenuti nello stesso volume di emulsione integra. Il terzo è il *liquido di lavaggio* dei batteri, e conterrà oltre a qualche bacillo, anche qualche ciglio non distaccatosi precedentemente e quelli del liquido rimasto dopo la prima decantazione che non può essere mai assolutamente completa. Il quarto, *liquido batterico*, contiene bacilli privi di ciglia, e suppergiù un numero uguale, in un dato volume, all'emulsione integra. Di ognuno di questi quattro materiali venivano inoculati 2 cmc. nella cavità peritoneale di altrettanti conigli, avendo avuto cura di scegliere animali in buone condizioni di nutrizione e presso a poco del medesimo peso. La inoculazione era ripetuta, col medesimo procedimento, dopo 8 giorni, e una terza dopo altri 8 giorni, inoculandosi ogni volta la medesima quantità (2 cmc.) dei vari materiali. Trascorsi 6 giorni, dopo l'ultima inoculazione, i conigli venivano salassati, raccogliendosi da ciascuno 3-4 cmc. di sangue che coagulava normalmente, lasciando separare il siero quasi incolore.

Del siero dei vari conigli saggiavo il potere agglutinante dapprima sia macroscopicamente che microscopicamente; ma presto mi convinsi della molto maggiore esattezza, sicurezza e praticità del saggio microscopico eseguito colle speciali avvertenze di cui or ora dirò, sì che la ricerca macroscopica si rendeva superflua.

Il saggio era eseguito con cultura in brodo recentissima (di 6-7 ore se tenuta a 37°, di 12-18 se a 20°), che mostrava bacilli isolati, o riuniti in corti filamenti di 2-4, tutti mobi-

lissimi. Cominciavo col disporre su un coprioggetti, con una piccola ansa di platino, (usavo sempre la medesima che mi serviva solo a questo scopo) cinque goccioline uguali di cultura; la prima doveva servire come testimone, alle altre si aggiungeva rispettivamente un'ansa dei quattro sieri diluiti al cinquantesimo con acqua distillata. Montavo il coprioggetti sul vetrino incavato per l'esame in goccia pendente, chiudendo accuratamente i margini con vaselina; poi il preparato veniva tenuto per mezz'ora al termostato a 37° e quindi esaminato al microscopio. Altri preparati venivano poi fatti con gli stessi sieri diluiti al centesimo, al duecentesimo... al millesimo, e così di seguito sino a stabilire la massima diluizione che per ciascun siero dava luogo a una netta agglutinazione.

Questa può dirsi assolutamente positiva, quando, dopo la dimora di mezz'ora alla stufa, mentre i bacilli della gocciolina testimone presentano tutti una evidente mobilità, invece in quelle addizionate di siero non si nota nessun bacillo mobile, nemmeno con movimento browniano, si vedono solo pochissimi bacilli isolati, ma questi sono quasi tutti riuniti in ammassi più o meno grandi ma fittamente stipati. Come agglutinazione leggera considero quella in cui accanto a questi bacilli ammassati ne esistono anche un discreto numero isolati, immobili o dotati di leggero movimento oscillatorio o vibratorio in sito, senza nessun movimento di spostamento: quando si osservano bacilli con veri e propri movimenti di traslazione, considero l'agglutinazione come non avvenuta anche se esiste qualche piccolo ammasso batterico. Per mettermi in condizioni assolutamente uguali, l'osservazione veniva sempre fatta, come ho detto, dopo un ugual periodo, mezz'ora, di dimora a 37°; però i risultati erano sempre controllati da un successivo esame dopo 1 a 2 ore, i preparati rimanendo durante questo periodo alla temperatura dell'ambiente, e questo secondo esame confermava sempre, e con anche maggiore evidenza, il risultato del precedente, secondo i criteri accennati.

Ciò posto, ecco i risultati ottenuti. Essi sono del tutto concordi nelle numerose esperienze eseguite; riferisco quelli dell'ultima serie di esperimenti, che è la più completa ed

eseguita colle maggiori garanzie di esattezza. La cultura in brodo era nettamente agglutinata dal *siero integro* diluito a 1:1600, dal *siero bacilli* diluito a 1:750; dal *siero ciglia* 1:650; mentre col *siero lavaggio* l'agglutinazione netta si aveva solo nella diluizione di 1:50. Se ne deduce che la comparsa del potere agglutinante si ottiene in proporzione pressocchè uguale sia per l'iniezione dei soli bacilli, come per l'iniezione delle sole ciglia, constatandosi inoltre che il potere agglutinante del siero del coniglio, inoculato con un dato volume di emulsione di bacilli integri (diluzione massima che dà l'agglutinazione netta), corrisponde molto davvicino alla somma del potere agglutinante del siero dei due conigli rispettivamente inoculati coi soli bacilli e colle sole ciglia derivanti da un egual volume della stessa emulsione batterica.

Siamo quindi autorizzati a concludere che *l'apparato cigliare contribuisce notevolmente a costituire il potere agglutinogeno dei batteri mobili, ma questo non può in nessun modo ritenersi come una sua proprietà specifica essendo ugualmente diviso dal resto del microrganismo ed apparendo quindi verosimilmente come una proprietà del protoplasma batterico in genere.*

§ 5. La maggiore agglutinabilità dei microrganismi mobili non potendo dunque trovare la sua spiegazione in uno specifico potere agglutinogeno ad essi conferito dalle ciglia, si presentava naturale l'ipotesi che il fenomeno potesse dipendere da una maggiore affinità dell'agglutinina per la sostanza cigliare anzichè per il resto del corpo batterico, cosicchè a parità di potere agglutinante del siero, i bacilli cigliati risentissero maggiormente l'azione dell'agglutinina stessa. Per stabilire quanto vi fosse di vero in questa ipotesi ho eseguito, con esito concorde, numerosi esperimenti, di cui qui espongo quelli eseguiti coi sieri di cui ho riferito il potere agglutinante. Seguendo la tecnica indicata, ma adoperando patine batteriche molto abbondanti, in modo da avere emulsioni molto dense, ho preparato i soliti quattro materiali, cioè bacilli integri (I), soli bacilli (B), sole ciglia (C), acqua di lavaggio (L).

L'esperimento consisteva nell'aggiungere a questi materiali quantità variabili dei sieri agglutinanti, e nel saggiare poi questi miscugli per vedere se e in qual grado era avvenuta la fissazione dell'agglutinina del siero da parte dei batteri integri, o dei soli bacilli, o delle sole ciglia, ecc. In una serie di 18 piccole provette sterilizzate venne versato 1 cmc., di emulsione I, in una seconda serie 1 cmc. di emulsione B, in una terza 1 cmc. di liquido C, in una quarta 1 cmc. di liquido L. A ciascuna serie di provette vennero rispettivamente aggiunte 1, 3, 4, 12, 15, 20 goccie di siero I, siero B, e siero C diluiti a 1:50. Dopo avere agitato, le provette furono poste per mezz'ora nel termostato a 37°, quindi tenute per 12 ore in ghiacciaia: trascorso questo termine i bacilli erano completamente sedimentati, e tutti i liquidi apparivano limpidi. Allora di ciascuno di essi fu saggiato il potere agglutinante su una cultura recente in brodo, secondo le norme già indicate, e col risultato riferito nella seguente tabella.

QUALITÀ e QUANTITÀ del SIERO		Potere agglutinante residuo dei sieri diluiti a 1|50 stati a contatto con 1 cmc. di			
		cultura integra	soli bacilli	sole ciglia	acqua di lavaggio
Siero I	1 goccia	inapprezzabile	inapprezzabile	inapprezzabile	inalterato
	3 goccie	id.	leggero	id.	id.
	4 »	id.	inalterato	id.	id.
	12 »	id.	id.	leggerissimo ?	id.
	15 »	leggero	id.	leggero	id.
	20 »	inalterato	id.	inalterato	id.
Siero B	1 goccia	inapprezzabile	inapprezzabile	inapprezzabile	inalterato
	3 goccie	id.	id.	id.	id.
	4 »	id.	id.	id.	id.
	12 »	id.	leggero	id.	id.
	15 »	leggerissimo	inalterato	leggerissimo	id.
	20 »	inalterato	id.	inalterato	id.
Siero C	1 goccia	inapprezzabile	inapprezzabile	inapprezzabile	inalterato
	3 goccie	id.	id.	id.	id.
	4 »	id.	id.	id.	id.
	12 »	id.	id.	id.	id.
	15 »	id.	leggero	id.	id.
	20 »	leggero	inalterato	leggero	id.

Si noti subito come la mancanza di agglutinazione non poteva mai attribuirsi a soverchia diluizione del siero sia perchè questa, a conti fatti, risulta al più di 1:350 e quindi molto inferiore alla massima diluizione (1:650) che dà luogo a netta agglutinazione col siero meno attivo (C); sia perchè i sieri stati a contatto colla sola acqua di lavaggio mantengono il loro potere agglutinante. Ciò posto, dall'esame della Tabella si rileva:

a) I tre sieri si comportano evidentemente nello stesso modo, non potendo assolutamente parlarsi di un'azione elettiva del siero B o del siero C sui corpi bacillari o sulle ciglia. Le differenze che esistono fra i tre sieri si riducono a una maggiore evidenza dei risultati ottenuti col siero I, dovuta al suo maggior potere agglutinante.

b) I sieri perdono il loro potere agglutinante per l'aggiunta di quantità sufficienti dei vari materiali. L'emulsione di cultura integra abolisce il potere agglutinante anche di notevoli quantità di siero (1 cmc. di emulsione I rende inattive 12 goccie di siero I diluito a 1|50); un'azione press'a poco uguale ha il liquido contenente le sole ciglia (facendo il miscuglio nelle stesse proporzioni, il siero dà luogo solo a un lievissimo accenno di agglutinazione); invece l'emulsione dei soli corpi batterici, privati di ciglia, spiega un'azione molto minore (1 cmc. di emulsione B non rende inattive 3 goccie di siero I diluito a 1|50).

E' chiaro dunque che ***la fissazione dell'agglutinina si opera con la massima intensità da parte delle ciglia; e solo in piccola proporzione vien fatta dal corpo dei batteri. La maggiore evidenza del fenomeno dell'agglutinazione dei batteri mobili che, secondo ho dimostrato, non poteva dipendere da uno specifico potere agglutinogeno della sostanza cigliare, trova così la sua spiegazione in una speciale sensibilità delle ciglia, di fronte alle sostanze agglutinanti dei sieri specifici.***

§ 6. Alle conclusioni che ho dedotto dalle ricerche fin qui riferite, potrebbe muoversi una facile obiezione. Il liquido cigliare, si potrebbe domandare, contiene esso in realtà le sole ciglia, o non ha anche estratto dalla cellula batterica qualche

principio a cui piuttosto che alle ciglia si debba la produzione del potere agglutinante del siero dell'animale inoculato?

Varie considerazioni mi sembravano già sufficienti a dirimere tale obiezione, e cioè: la relativa facilità di colorazione delle ciglia, che una lunga esperienza mi dimostra ormai esser solo possibile in liquidi non contenenti traccie di sostanze organiche estranee; lo scarsissimo potere agglutinante del siero dell'animale trattato col liquido di lavaggio dei batteri stato a contatto con essi per un periodo di tempo non inferiore a quello del liquido contenente le ciglia; l'apparente integrità dei batteri rimasti a contatto con le due soluzioni di NaCl; il fatto della reale fissazione di agglutinina da parte delle ciglia. Ma più d'ogni considerazione, mi parve dovesse aver valore un esperimento diretto; e a tale scopo scelsi un microrganismo privo di ciglia (un colisimile immobile) di cui preparai, seguendo in tutto e per tutto la tecnica descritta, una emulsione che fu centrifugata (e la centrifugazione, per la maggior piccolezza del microrganismo richiese un periodo di tempo doppio di quello necessario pel b. sottile), separando poi il liquido limpido, riprendendo il deposito batterico con ugual volume di soluzione fisiologica, e inoculando ripetutamente a due conigli quantità uguali dell'emulsione batterica e del liquido stato a contatto coi batteri.

Dopo la terza inoculazione, il siero del coniglio inoculato coi microrganismi spiegava netto potere agglutinante alla diluizione di 1:170, mentre l'altro agglutinava e non molto nettamente solo a 1:20. E questo potere agglutinante del siero del coniglio inoculato coll'acqua di lavaggio, o che preesistesse all'inoculazione, o che dipendesse da qualche microrganismo sfuggito alla centrifugazione, o che finalmente fosse da attribuirsi a qualche sostanza estratta dal corpo batterico, appare in ogni modo così scarso da non potersi certamente paragonare a quello che si aveva col bacillo sottile, e che doveva dunque indubitatamente attribuirsi alla presenza delle ciglia.

§ 7. Per quanto le opinioni degli autori che si occuparono precedentemente dell'argomento siano, come ho accennato, le

più contradditorie, pure nessuna di esse può venire confermata dalle mie ricerche.

Le quali dimostrano non potersi parlare della esistenza di due diverse sostanze agglutinanti, la somatoagglutinina e la cilioagglutinina di Smith e Reagh, e non potersi escludere, secondo vorrebbe Lesieur, un costante rapporto tra mobilità e agglutinabilità dei batteri. Consentono invece con Nicolle e Trenel e con Defalle nell'attribuire alle ciglia una parte importante nel meccanismo dell'agglutinazione, ma non possono confermare la asserzione di questi AA. che attribuiscono quasi esclusivamente all'involucro cigliare la produzione della sostanza agglutinante, e stabiliscono tra mobilità, potere agglutinogeno e attitudine agglutinativa un parallelismo, che secondo le mie ricerche esiste solo in parte, e cioè solo tra presenza di ciglia e attitudine agglutinativa, dovendosi invece ammettere una specie di dissociazione tra la produzione di agglutinina che spetterebbe indifferentemente a tutta la compagine del corpo batterico e la fissazione dell'agglutinina stessa, che spetterebbe specialmente alle ciglia, e trovandosi così la spiegazione del maggior grado di agglutinabilità dei batteri mobili in rapporto bensì con la presenza delle ciglia, ma non perchè soltanto esse dieno luogo a produzione di sostanza agglutinante, ma per la loro speciale attitudine a risentirne l'azione.

Ora, le conclusioni di Nicolle e Trenel e di Defalle essendo fondamentalmente basate, come si è visto, su esperienze fatte con specie batteriche che a volontà possono aversi mobili o immobili a secondo della temperatura di sviluppo, mi è parso mettesse conto di ripetere qualche ricerca analoga di controllo, che eventualmente mi desse ragione della divergenza tra i risultati miei e quelli dei ricordati autori. Nella mia ricca collezione di bacilli tifosimili e colisimili ho diverse specie nelle quali è molto spiccata la proprietà suaccennata. Fra queste ho scelto un colisimile (isolato dall'orina di un prostatico, gassogeno, con reazione dell'indolo, ma che non coagula il latte) il quale coltivato in agar a 15° dà luogo a una patina abbondante, umida, composta di bacilli mobilissimi, piccoli, e dotati di ciglia lunghe e nu-

merose (10-12), mentre, coltivato a 37° si presenta quasi completamente immobile, e i preparati fatti comparativamente, nello stesso tempo, colle stesse modalità e sugli stessi vetrini del precedente, mostrano bacilli privi di ciglia e solo alcuni con 1 o 2 cigli.

Con queste due patine sviluppate a 15° e a 37° ho preparato due abbondanti emulsioni, di cui a bella posta feci più densa e ricca di bacilli quella coltivata a 37°. Quantità uguali (2 cmc.) di ciascuna di esse furono inoculate endoperitonealmente a due conigli, che dopo 7 giorni furono salassati.

Il potere agglutinante dei due sieri (che chiamerò siero 15° e siero 37°) fu saggiato prima di tutto su culture in brodo sviluppate a 15° (mobilissima) e a 37° (pressochè immobile), facendo la ricerca microscopica, con successive diluizioni, secondo la tecnica indicata. Ambedue i sieri risultarono dotati di forte potere agglutinante per la forma mobile, ma il siero 15° agglutinava ancora molto nettamente diluito a 1:1000, mentre il siero 37° agglutinava solo a 1:800, sebbene derivasse dall'animale inoculato con maggior numero di microrganismi. La differenza non è molto grande, ma comunque quello che mi preme rilevare si è che anche la forma immobile inoculata al coniglio si mostra capace di produrre nel siero una notevole facoltà agglutinante sulle culture mobili. Invece, sulla cultura a 37° l'azione di ambedue i sieri è scarsissima, l'agglutinazione essendo già dubbia per una diluizione dei sieri di 1:50.

La ricerca fu completata col saggio della saturazione dei due sieri da parte delle due culture mobile e immobile. Ho dunque preparato le due emulsioni molto dense (e più densa, al solito, quella del microrganismo sviluppato a 37°), ho distribuito in 2 serie di provette 1, 5, 10, 15, 30 goccie di ciascuna emulsione completando con la soluzione fisiologica sterile il volume di 30 goccie: ho aggiunto alle provette 5 goccie di siero 15°, e dopo mezz'ora di dimora a 37°, e 12 ore in ghiacciaia, ho saggiato il potere agglutinante del miscuglio resosi limpido per sedimentazione o per centrifugazione, su cultura mobile in brodo, secondo la tecnica già esposta. Un esperimento analogo è stato fatto usando il siero 37° e, come

era a prevedersi, con identico risultato che è quello esposto nella seguente tabella:

Numero di goccie dell'emulsione batterica	Potere agglutinante residuo del siero 15° e 37° (5 goccie) stato a contatto con emulsione di batteri: sviluppati a 15° (mobili)	sviluppati a 37° (immobili)
1 goccia	inalterato	inalterato
5 goccie	lieve	id.
10 »	lievissimo	id.
15 »	inapprezzabile	id.
30 »	inapprezzabile	lieve

Il risultato di queste esperienze non potrebbe, mi sembra, essere più chiaro, nel senso che conferma in tutto e per tutto le altre mie ricerche. *Così la forma mobile come la immobile si mostrano capaci di dar luogo alla formazione di sostanza agglutinante, però solo la forma mobile e dotata di ciglia mostra spiccato il fenomeno dell'agglutinazione, di che si ha la controprova nel fatto che essa, mescolata in quantità sufficiente col siero ha la proprietà di fissare l'agglutinina, mentre la forma immobile solo in proporzioni molto maggiori accenna a diminuire la proprietà agglutinante del siero stesso.*

§ 8. **Conclusioni:**

1) La comparsa del potere agglutinante nel siero di animali artificialmente preparati si ottiene in proporzione pressochè uguale sia per l'inoculazione dei soli bacilli, come per l'inoculazione delle sole ciglia.

2) Il potere agglutinante del siero di animali inoculati con bacilli integri corrisponde presso a poco alla somma dei poteri agglutinanti del siero di animali inoculati coi soli bacilli e colle sole ciglia.

3) Il siero agglutinante degli animali inoculati coi soli bacilli o colle sole ciglia non ha azione elettiva sul corpo batterico o sulle ciglia; non esiste cioè una ciglioagglutinina e una somatoagglutinina.

4) L'esaurimento del potere agglutinante del siero (qualunque ne sia l'origine, e derivi cioè dall'inoculazione dei bacilli integri, o di soli corpi bacillari o di sole ciglia), si ottiene con molta maggiore intensità per il contatto del siero stesso col liquido contenente le sole ciglia, che non con quello contenente i soli corpi batterici; la fissazione dell'agglutinina si opera insomma con molta maggiore energia da parte delle ciglia che non da parte dei corpi batterici.

5) Il parallelismo manifesto tra mobilità dei batteri e agglutinabilità, il fatto cioè che il fenomeno dell'agglutinazione è molto più evidente in rapporto coi batteri mobili che non sia con quelli immobili e con altri elementi cellulari, non può trovare la sua spiegazione in una attitudine agglutinogena specifica dell'apparato cigliare: nè è sufficiente a spiegare questa notevolissima differenza il semplice fatto che le ciglia, rappresentando una parte importante della compagine di molti microrganismi, contribuiscono notevolmente col resto della cellula batterica alla produzione di sostanze agglutinanti. La cosa invece dipende evidentemente dalla maggiore attitudine delle ciglia a fissare le agglutinine. Le ciglia non avrebbero dunque, se mi si permetta l'espressione, una specifica azione ***agglutino-formatrice***, ma una specifica attitudine ***agglutino-fissatrice***.

6) Nel fenomeno dell'agglutinazione dei batteri mobili le ciglia non si distaccano dal corpo batterico, nè appaiono menomamente modificate nella loro forma, disposizione e numero.

7) La mancanza di modificazioni apparenti dell'apparato cigliare nel fenomeno dell'agglutinazione, aggiunta alla constatazione della sua speciale sensibilità all'azione delle agglutinine, sembra costituire un argomento assai valido contro la teoria di Grübler e le altre analoghe, che mettono in rapporto il fenomeno dell'agglutinazione con speciali modificazioni della membrana batterica, e in favore invece della teoria di Bordet che fa dell'agglutinazione un semplice fenomeno fisico dovuto a speciali modificazioni dei rapporti di attrazione molecolare degli elementi batterici tra loro e col liquido in cui sono immersi.

8) Da un punto di vista pratico rimane intanto confer-

mata la assoluta convenienza che per il saggio dell'agglutinazione dei batteri mobili si usino culture recenti, di mobilità normale, dotate cioè del loro normale apparato cigliare.

Le fotografie sono state da me eseguite con una comune camera oscura, e con microscopio Koristka (obiettivo a immersione 1|12 e oculare condensatore 4). Ingrandimento, controllato col micrometro obiettivo, 850 diametri. Esse riproducono preparati fatti col mio metodo di colorazione delle ciglia e rappresentano:

a) il *b. subtilis*, da una cultura in agar di 7 ore, a 37°.

b) il *b. subtilis*, da una cultura in brodo di 12 ore a 37°, agglutinata col siero specifico.

c) le sole ciglia separate meccanicamente dal *b. subtilis* (cultura in agar di 7 ore a 37°).

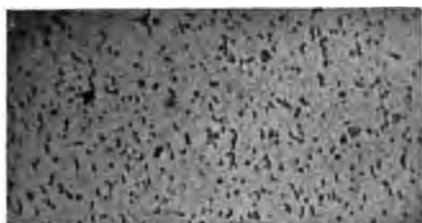




a) *B. subtilis.*



b) *B. subtilis* agglutinato.



c) Ciglia del *B. subtilis.*

G. DE' ROSSI, *fotogr.*

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 2.

(Istituto anatomico della R. Università di Torino)

Sulla divisione e sulle fessure marginali dell'osso parietale nella specie umana

per il Prof. **R. FUSARI**

(con tre figure nel testo)

G. Schwalbe (30) in un lavoro apparso verso la fine dello scorso anno, oltre riferire due nuovi casi di parietale bipartito e richiamare tutta la letteratura precedente riguardante la divisione di quest'osso, discuteva largamente le diverse opinioni degli autori circa al modo di prodursi di questa rara anomalia e circa al suo significato, esponendo le sue idee in proposito. Contemporaneamente a quella pubblicazione altri casi di divisione del parietale nell'uomo ci furono notificati da Bolk (6) e da Frassetto (15). Il primo descrive un caso interessantissimo: si tratta di un cranio di bambino in cui l'area parietale di ciascun lato è occupata da una quarantina di isole ossee di grossezza variabile e disposte in serie. Il secondo, colla indicazione di parietali divisi nell'adulto, nel bambino o nel feto, intenderebbe di riferire nove altri casi, ma di essi solo in tre si tratta veramente di parietali divisi e cioè: 1°. Un parietale destro con sutura obbliqua dal margine frontale all'angolo mastoideo (cranio di egiziano adulto); 2°. Un parietale sinistro con separazione dell'angolo mastoideo (cranio di bambino); 3°. Un parietale sinistro con una sutura parallela alla sagittale biforcantesi in addietro per limitare fra le branche un ossicino triangolare a base posteriore (cranio

di feto). Negli altri casi l'A. notò solo delle fessure marginali più o meno profonde, parecchie delle quali certamente hanno significato ben diverso di quello che loro è attribuito dall'A.

A questi che precedono, io ora aggiungo due altri esempi di parietale bipartito; farò seguire alcune considerazioni sulle cause che possono condurre alla divisione di quest'osso.

1° Caso: *Parietale destro diviso da una sutura obbliqua.*

Questa particolarità è presentata da un cranio di bambina di anni tre, leggermente idrocefalico (N. 83, *Collezione normali*). Riporto le seguenti misure:

Diam. anteroposteriore massimo mm. 147; diam. traverso massimo mm. 122; diam. verticale mm. 108; diam. biauricolare mm. 68; circonferenza massima mm. 430; curva trasversale totale massima (passante per le bozze parietali e per i condili) mm. 390.

Il cranio, che per la forma è pentagonoide oblungo, presenta una leggera asimmetria: la metà destra della curva trasversale massima misura mm. 198, la metà sinistra mm. 192, ma la semicirconferenza orizzontale destra è uguale alla sinistra. La leggera asimmetria appare anche nella diversa estensione delle ossa della volta. La metà destra del frontale è meno sviluppata della metà sinistra, nel senso che da questo lato la sutura coronale è alquanto spostata all'indietro. Per compenso il parietale destro appare più esteso del sinistro specialmente nel senso verticale. Il tuber parietale sinistro è più prominente del destro.

La fontanella bregmatica è ancora ampiamente aperta, misura 41 mm. nel diametro sagittale e 34 mm. nel diametro trasversale. La sutura metopica è scomparsa nella sua parte media; in basso, fra le arcate sovracigliari, è ancora manifesta, e verso la sutura nasofrontale essa si divarica a formare una piccola fontanella triangolare, che è colmata da due ossicini complementari.

L'anomalia, come ho detto, interessa il parietale destro (Fig. 1a). La sutura che divide quest'osso è diretta obbliquamente dall'alto in basso e dall'avanti all'indietro. Comincia in avanti a circa 24 mm. lateralmente all'angolo destro della fontanella frontale, non precisamente dal margine frontale, ma 5 mm. dietro la sutura coronale, si dirige dapprima verso la bozza parietale, quindi discende in direzione quasi perpendicolare verso la porzione inferiore della sutura lambdoidea, che



FIGURA 1 — Divisione del parietale.

incontra a meno di un centimetro dall'angolo mastoideo, appena sopra al punto in cui termina la sutura transversa ossis occipitis. La prima porzione della sutura anomala è quasi rettilinea, la seconda porzione è più irregolare, rappresenta una linea più volte spezzata, con curve in vario senso. Verso la bozza parietale e lungo la sutura l'osso appare molto superficialmente depresso a solco. Alla superficie cerebrale dello stesso parietale destro la sutura è manifesta solo nella porzione inferiore posteriore, in alto si perde all'altezza del tuber parietale.

Le due parti in cui il parietale è diviso sono disuguali per

grandezza, ma ambedue sono di forma trapezoide; il trapezio superiore, più grande, ha il lato posteriore molto più lungo dell'anteriore; il trapezio inferiore, più piccolo, ha invece il lato anteriore più lungo del posteriore.

2° Caso: *Parietale destro diviso da una sutura quasi parallela alla sutura lambdoidea* (Fig. 2ª).

Ho trovato questa disposizione in una calotta cranica isolata (N. 177, *Collez. varietà*) appartenente ad un uomo adulto.

La calotta è asimmetrica, la bozza parietale sinistra essendo posta più in addietro che la destra. Il parietale destro nel suo insieme nel senso sagittale appare più lungo di circa un centimetro del parietale sinistro, questa maggior lunghezza si fa più a spese della metà destra del frontale, che della metà corrispondente dell'occipitale, giacchè la parte visibile della sutura lambdoidea appare quasi simmetrica. Questa e le altre suture normali appaiono tutte aperte dalla superficie esterna, mentre se si esamina la calotta dalla superficie interna non vi ha traccia alcuna della sutura coronale e si trovano cenni della sutura sagittale solo nella parte media: per contro è ben visibile la sutura lambdoidea e vi appare pure la sutura parietale anomala.

Quest'ultima sutura comincia dalla sagittale e precisamente 8 mm. dietro il foro parietale, si porta in basso e lateralmente, dove la si può seguire fino al limite della calotta. Nella sua parte iniziale tale sutura dista 27 mm. dal lamda, nella porzione ultima in cui la si può seguire dista 19 mm. dalla sutura lambdoide; essa tende quindi a convergere verso quest'ultima. La sutura è serrata e sono specialmente evidenti i dentelli del pezzo posteriore, i quali si sovrappongono al pezzo anteriore, fatto questo che si osserva anche nella sutura lambdoidea, la quale è pure fortemente dentellata. Esaminata dall'endocranio la sutura anomala appare semplicemente lineare.

Sulla superficie esterna del parietale in corrispondenza

alla sutura sopranumeraria esiste una depressione in forma di un solco appianato.

Da detta sutura l'osso parietale è diviso in un pezzo principale anteriore ed in un pezzo affatto secondario posteriore. Su quest'ultimo, in vicinanza al margine sagittale notasi un piccolo foro vascolare, che alla superficie interna mette capo nel solco sagittale.

Con questi, di cui ora ho parlato, sommano a quattro i casi di parietale diviso che io fin qui ho fatto conoscere (16, 17).



FIGURA 2 — Divisione del parietale.

Il primo caso, da me descritto a Messina nel 1889 (16), fu poi oggetto di nuovo studio per parte di Mondio (26) nel 1897. Si riferì poi da Frassetto, da Schwalbe e da Le Doublė (23) la descrizione mia e quella di Mondio a due casi distinti e tale errore è dovuto alla mancanza della citazione del mio lavoro da parte di Mondio. Di questa vi era bisogno per la circostanza che il Mondio nella sua pubblicazione corresse un *lapsus calami* in cui io sono caduto (io ho parlato di ossicini accessorii al bregma invece che al lambda) e ciò naturalmente ha fatto parere diverse fra loro le

due successive descrizioni, per quanto esse nel resto concordassero esattamente. Per togliere tale confusione, e perchè il distinto collega S. Bianchi (4) avrebbe trovato che la descrizione mia non corrispondeva al disegno con cui io l'aveva accompagnata, io poco tempo fa ritornai su quel caso (18), interessante perchè si trattava di un parietale tripartito, ed ho rifatta la descrizione aggiungendo due fotozincotipie.

Il Bianchi anche dopo quella nota mantenne la sua opinione, che per il caso da me riferito non si potesse in alcun modo parlare di tripartizione dell'osso parietale destro (5). Per sostenere questa tesi egli pose una questione pregiudiziale. Egli disse che i morfologi sono di avviso che *i limiti veri di ogni organo sono i genetici e non i topografici.* Questa frase, non molto felice, che avevo già letta in un lavoro di Coraini (8), il quale la riferisce a Sergi, ha per fondo un concetto giusto, ma non sempre facilmente applicabile. Per fare ciò, ad esempio, riguardo alle ossa del cranio bisognerebbe conoscere con precisione la loro storia morfologica. Ora noi abbiamo dei dati abbastanza numerosi sulla ontogenesi di questi organi, ma non possiamo asserire altrettanto per la filogenesi. Come adunque possiamo noi stabilire la vera individualità morfologica di essi? Questa stessa domanda si è fatta il Gaupp (19) nella sua importante relazione sui vecchi problemi e sui nuovi lavori riferentisi al cranio dei vertebrati e neppur egli ha potuto trovare risposta soddisfacente. D'altra parte se bastassero i soli dati embriologici per istabilire il valore di una data formazione, è egli sempre possibile nel caso pratico specialmente nel caso di un'anomalia, risalire alla genesi? Adunque per tutte queste difficoltà io nella descrizione di quel mio caso ed anche dei successivi non ho avuto alcuna pretesa di fare della morfologia, mi sono attenuto alla osservazione pura e semplice ed ho parlato di parietale tripartito o bipartito solo in senso topografico, nello stesso senso, cioè, in cui queste denominazioni furono usate ed intese da molti altri ed anche ultimamente da Schwalbe (*).

(*) Mi duole che il Bianchi abbia considerato il mio ultimo scritto sul parietale tripartito come un atto di ostilità alla sua

I quattro casi da me descritti per il diverso modo con cui si presentano sono, mi sembra, molto istruttivi per chi voglia indagare il significato e la origine della divisione dell'osso parietale. Di tale questione si occupò già il Calori (7) nel 1866. Calori riconosceva un solo centro di ossificazione per il parietale, e per ispiegare la sutura parietale sopranumeraria ammetteva una sproporzione fra l'accrescimento del contenuto della cavità craniana e l'accrescimento delle ossa del cranio. Questa sproporzione è cagione di una compressione sugli spazi membranosi del cranio che si dilatano. Per tale fatto, non essendo essi prontamente invasi dalle ossificazioni

---

persona e perciò mi preme di dichiarare che era ben lontana da me l'idea di commettere simile azione. Non esisteva alcun motivo che mi spingesse a ciò, e d'altra parte non è mio costume nei dibattiti scientifici ad aver di mira le persone. Io ho risposto, come era mio dovere e colla massima calma, agli appunti che il professore Bianchi aveva fatti ad un mio antico lavoro e, se nella mia risposta mi sono permesso di esprimere un giudizio riguardo alla nota dello stesso Bianchi, ho creduto ciò lecito nello stesso modo con cui il Bianchi, senza per questo aver creduto di portarmi offesa, espresse liberamente il suo parere sulle cose mie.

Dirò ancora che non mi trovo pentito di avere espresso quel giudizio: infatti, in tal maniera io ho fornito all'egregio collega una occasione per ispiegarsi meglio. Invero io ho creduto che nel nuovo lavoro sullo sviluppo del parietale umano il Bianchi avesse riassunto tutte le sue osservazioni e non solo l'ultima serie. In esso si parla di *trenta osservazioni* e non di *altre trenta*, non si cita la comunicazione del 1898 e non vi si fa allusione alcuna, mentre si ricorda un lavoro sulle varietà del cranio di data precedente e di molto minore importanza per l'argomento. Il mio inganno era dunque conseguenza del modo con cui il Bianchi si è espresso e con me si sarebbero certamente ingannati altri lettori, se io non avessi data occasione ad uno schiarimento.

Io sarei stato grato al collega Bianchi se con ugual franchezza egli mi avesse spiegato perchè pareva a lui che la descrizione del parietale tripartito. da me data nel 1889, non corrispondesse al disegno della tavola, non sapendo io comprendere come lo scambio di parole *bregma-lambda* da me commesso possa aver avuto qualche influenza su di ciò, essendochè nel disegno è rappresentato il solo parietale e non le ossa vicine e dello stesso parietale non è visibile l'angolo frontale.

normali, appaiono in essi piccoli centri accessorii in forma di isolette, i quali crescono poi in wormiani, che congiungendosi possono formare un osso solo articolaantesi per sutura col parietale. Secondo tale concetto la divisione del parietale è solo apparente e dovuta alla formazione di un importante osso accessorio.

Coraini (8) nel 1894 partendo dalla descrizione di due casi di parietali divisi veniva pure a discutere le cause di tale divisione. Egli, analogamente a quanto sostenne Calori, concludeva che la divisione del parietale ha per causa una sproporzione fra l'accrescimento del contenuto cranico e l'accrescimento delle ossa del cranio. Questa sproporzione sarebbe apparsa nella filogenesi in epoca relativamente recente in una serie di crani interpolati ai normali. Il processo ossificativo avrebbe operato il completamento del cranio nei singoli elementi della serie in modi successivamente diversi e derivanti gli uni dagli altri, costituendo una maniera evolutiva di riparazione, della quale sarebbe ultima fase il completamento del cranio mediante la produzione di un solo parietale accessorio proveniente da un unico germe. Nei primi crani, in cui appare la indicata sproporzione di sviluppo, sarebbero sorte alla periferia dei parietali isolette ossee, germi di Wormiani. Questi, nei crani in cui la indicata sproporzione si è fatta maggiore, si sono stipati ed allineati fra loro costituendo una lista di pezzi articolati. Tale fatto avrebbe lasciato nella filogenesi la tendenza ad insorgere in successivi casi di un numero di germi ridotto, disposti essi pure a sinostosarsi originando nell'adulto un numero minore di pezzi, e cosi via, fino ad avere una lista costituita di due ossa e di un solo osso, vero *parietale accessorio*, proveniente da un unico punto di ossificazione. Come ognuno può comprendere sarebbero per questa ipotesi ravvicinati ai parietali divisi, come forme precedenti e di passaggio, tutti quei casi in cui si hanno wormiani nei contorni dei parietali e specialmente quei casi nei quali essi si raggruppano raddoppiando la sutura lambdoidea o la sutura parietotemporale, casi che costituirebbero nel contempo la dimostrazione obbiettiva dell'ipotesi.

Il Maggi nel 1896 (24) spiegava l'occorrenza di parietali bipartiti o tripartiti semplicemente per la mancanza od incompleta fusione dei centri di ossificazione di queste ossa. Questi centri sarebbero in numero di tre, o, secondo una comunicazione dell'anno successivo (25), anche di quattro, e sarebbero omologhi alle placche osteodermiche dei Polipteri e, teoricamente, a quelle degli Stegocefali. Secondo il Maggi la fessura obelica dividerebbe i due centri anteriori dai posteriori, e la sutura parietale sagittale dividerebbe i due centri superiori dagli inferiori.

Le vedute di Maggi furono divise e sviluppate in una serie di pubblicazioni da Frassetto (10-11-12-13-14-15), ma contro di esse stanno i risultati delle osservazioni di Told (32), di Staurenghi (31), di Bianchi (34) e di Ranke (28), secondo cui i centri di ossificazione del parietale sono solo due. Secondo Ranke la divisione del parietale può avere diverse cause, cioè o la mancata fusione dei due centri di ossificazione, o la separazione di parti ossee avvenuta nel periodo della ossificazione per un disturbo in questo processo. Nel primo caso il parietale è diviso in due pezzi poco diversi fra loro per estensione; nel secondo caso si hanno isolate piccole parti collocate agli angoli od ai margini, le quali talora per la loro posizione potrebbero trarre in errore tanto da essere considerate come wormiani fontanellari o suturali. Quest'ultimo concetto si trova espresso già in un lavoro di Welcker (33), il quale parla infatti di formazione di ossa sopranumerarie per distacchi irregolari (*unregelmässige Abspaltungen*).

Putnam (27) ed Hrdlička (22) non ammettono questa separazione di parti; secondo il primo autore quando un angolo del parietale è rappresentato da un osso separato, ciò significa che questo si è formato per un centro di ossificazione primitivamente separato; Herdlička dice che in tal caso è ben difficile fare una distinzione fra una vera *sutura parietale*, che separi quest'osso da un suo angolo, ed una *sutura estraparietale*, la quale divida il parietale da un wormiano fontanellare.

Schwalbe, che da ultimo si è occupato dell'argomento, co-

mincia a combattere la teoria di Maggi, ritenendo egli che il voler porre in relazione i singoli rari reperti di divisione del parietale nei primati colle placche osteodermiche di antichissimi fossili, saltando a pie' pari tutte le altre forme intermedie dai mammiferi inferiori ai rettili, sia fare un'ipotesi assolutamente azzardata. L'anatomico di Strassburg crede che il fatto della comparsa di due centri di ossificazione nel parietale dei primati abbia significato progressivo, che di norma i due centri appena apparsi si fondono fra loro, e che in casi rari, quando esistono certe condizioni (fra queste principalmente l'idrocefalia), essi possono persistere separati e dar luogo così al parietale bipartito. Egli spiega in questo modo i casi di bipartizione del parietale nei quali la sutura parietale è orizzontale, quindi parallela alla sutura sagittale, oppure i casi in cui la stessa sutura è obbliqua dall'alto e dall'avanti in basso ed in addietro, oppure quando è obbliqua dall'alto e dall'indietro in basso ed in avanti. Quanto agli altri casi, in cui restano staccati degli angoli o delle piccole parti del parietale, egli fa due supposizioni, cioè in base al reperto di Staurenghi, che sul contorno della ossificazione parietale possono apparire granuli ossei staccati, crede ammissibile che tali granuli abbiano ad unirsi in vario numero e dar luogo ad ossicini indipendenti; però egli è più disposto a credere che le parti ossee accessorie, le quali possono apparire nell'area del parietale, derivino da ossificazione estraparietale (suturale o fontanellare) e rappresentino così dei *parietali accessori* nel senso di Coraini. Riguardo alle supposte *Abspaltungen* lo Schwalbe non è inclinato ad ammetterle.

Venendo ora ai miei quattro casi dirò che il parietale bipartito descritto per primo in questo lavoro, cade evidentemente nella categoria delle *intraparietalen Theilungen* di Schwalbe. I due pezzi non differiscono molto per grandezza, non sono, è vero, disposti precisamente uno sull'altro, rapporto che è stato osservato nei due centri di ossificazione del parietale; però in alcuni casi come in quello di Staurenghi, i due reticelli ossei di quell'ossificazione si dispongono obbliquamente uno sull'altro, tanto che il superiore resta un poco più caudale dell'inferiore. — Riguardo al parietale de-

scritto da me nel secondo caso, in cui una sutura parallela alla lambdoidea separa un piccolo pezzo posteriore allungato, per la grande sproporzione che esiste fra le due parti appare molto inverosimile il supporre che queste rappresentino i due centri primitivi della ossificazione parietale rimasti separati; più facilmente si può credere, che il pezzo anteriore rappresenti il vero parietale e che il pezzo posteriore sia invece originato da una ossificazione estraparietale nel senso di Schwalbe e però rappresenti in fatto un *os parietale accessorium*. Riguardo al caso di parietale tripartito io ho già espressa in altro lavoro la mia opinione ho detto allora che probabilmente i due pezzi maggiori di quel parietale rappresentano i due centri di ossificazione normale rimasti separati, e che il pezzo minore, superiore e posteriore era sorto da un centro sopranumerario sviluppatosi nel campo del parietale da granuli ossei rimasti staccati.

Dopo le considerazioni di Schwalbe e dopo il confronto col mio secondo caso di parietale bipartito, io credo accettabile anche l'ipotesi di Schwalbe che solo il pezzo maggiore rapsenti l'ossificazione parietale normale. Gli altri due pezzi, secondo lo stesso osservatore, corrisponderebbero ad un os parietale accessorium, ma nè per questi, nè per il pezzo posteriore del caso rappresentato della fig. 2 si può assolutamente escludere un origine parietale, nel senso di cui dirò più avanti.

Rimane ancora uno dei miei casi e questo è molto importante, perchè secondo me esso dà un solido appoggio alla teoria della formazione di ossa accessorie anche per separazione di parti appartenenti ad un centro di ossificazione normale, oppure per formazione di ossicini dai granuli di ossificazione periferici. Devo intanto prima avvertire che io posso confermare su tal proposito i reperti di Staurenghi avendo veduto buon numero di siffatti granuli sia attorno al parietale, sia lungo il margine coronale del frontale in un fetino del terzo mese preparato col metodo Schultze.

Sul caso di cui intendo far parola riferii molto brevemente e senza alcun commento nel 1891 alla Accademia di Ferrara (17) insieme a numerosi altri casi di varietà e di anomalie ossee.

Si trattava di un cranio idrocefalico di bambino neonato. Nell'area parietale dei due lati esisteva una quantità enorme di pezzi ossei. A sinistra l'osso centrale, maggiore di tutti, del diametro trasversale o verticale di mm. 70, del diametro sagittale di mm. 55, rappresentava i due centri normali di ossificazione; a destra questi due centri erano invece rappresentati da un pezzo superiore e da un pezzo inferiore quasi eguali e divisi da una sutura a decorso sagittale, ma che nell'insieme corrispondevano per la forma, per la estensione e per la situazione al pezzo centrale del lato opposto. Nei due lati, tutto all'ingiro ai detti pezzi principali, si trovava una quantità considerevole di piccolissimi ossicini disposti concentricamente in cinque o sei ordini, di cui il più esterno delimitava le fontanelle e gli spazi suturali. Gli ossicini erano allungati secondo la direzione dei raggi delle ossificazioni parietali ed evidentemente ne costituivano il prolungamento. Io ho chiamato allora questi ossicini col nome di *wormiani circumparietali*, ma non intendeva con ciò di alludere alla loro origine, perchè, secondo il mio parere, essendo essi una dipendenza diretta della ossificazione parietale, hanno un'*origine intraparietale.*

Un caso molto simile, ma certamente meno caratteristico del precedente si trova in un cranio idrocefalico (*Collez. varietà* N. 341), del museo di Torino, che appartenne ad una bambina di un anno e mezzo. Qui i parietali presentano tutti i margini sfrangiati e fra ed in corrispondenza alle dentellature esistono numerosi ossicini di vario diametro, di cui alcuni hanno acquistato importanti dimensioni (millimetri 19, 12).

Secondo il mio parere questo cranio rappresenta una forma intermedia fra quello che ho precedentemente ricordato e quello che è riprodotto nella tavola che fa corredo all'ultima nota di Bianchi. L'analogia appare in ispecial modo evidente se si considerano gli ossicini indicati nelle lettere *b. c. d. e.* Nel mio cranio però la sutura sagittale è ancora allo stato di spazio suturale, e si allarga in avanti ed in addietro a formare due ampissime fontanelle, la frontale e la occipitale.

Allo stesso modo si possono facilmente spiegare gli ossi-

cini complementari che osservansi su un cranio femminile ovoides cuneatus, dolicefalo (vedi fig. 3) della mia *Collez. criminali* (N° 166). Essi stanno incuneati in una larga incisura presentata dall'estremità posteriore del margine sagittale dei due parietali. A sinistra gli ossicini sono quattro, ed i tre anteriori meritano speciale considerazione per essere allungati in senso traversale, disposti l'uno dietro l'altro e divisi da



FIGURA 3 — Ossicine sopranumerarie parietali.

suture dirette secondo i raggi dell'ossificazione parietale; a destra sono due soli, di cui l'anteriore è triangolare a base volta alla sutura sagittale e il posteriore è allungato e diretto quasi perpendicolarmente alla sutura lambdoidea, che esso incontra al lambda con una delle sue estremità.

Altri consimili casi io potrei qui citare ed altri più numerosi esempi ricavare dalla letteratura, ma quanto ho già fin qui riferito basta, secondo me, per fare concludere che dalle cause della divisione del parietale, e più in generale delle ossa sopranumerarie della porzione membranosa del

cranio, non si può escludere la separazione di parti da un nucleo di ossificazione, specialmente quando sono manifesti i segni di un disturbo notevole in questo processo al suo primo stabilirsi. In questa maniera si possono molto facilmente spiegare i casi di divisione multipla del parietale registrati da Regnault (23) e Frassetto (15), e specialmente i casi di Parker e di Bolk (6) che possono considerarsi come esempi di frammentazione delle ossa della volta del cranio.

Fessure marginali dell'osso parietale.

Su circa 1200 crani che trovansi adunati nel museo dell'Istituto da me diretto, e dei quali quelli posti nella *Collez. varietà* rappresentano già il prodotto di una scielta fra un numero per lo meno dieci volte maggiore, io ho potuto trovare solo i due accennati casi di divisione dell'osso parietale: ciò indica che questa anomalia è rarissima; relativamente frequenti, in ispecie nei crani di adolescenti, sono i casi in cui si trovano delle fessure ai margini del parietale, frequentissime poi, anzi comunissime, esse sono nei crani di feti dopo il sesto mese ed in quelli di bambini del primo anno. Su queste fessure si è intrattenuto a lungo lo Schwalbe ed io non ne terrei parola se nelle mie ricerche non avessi avuto campo di notare alcune particolarità ed alcuni rapporti che non mi sembrano privi di importanza.

Fra le dette fessure le più tipiche sono le seguenti:

1. Quella del margine sagittale in corrispondenza allo obelion;

2. Quella del margine frontale in corrispondenza allo stefanion;

3. Quella della porzione superiore del margine occipitale;

4. Quella della porzione inferiore dello stesso margine.

Riguardo alla prima, che si può chiamare *fessura marginale obelica*, già particolarmente ricordata da Gerdy, da Barkow (1) e da Hamy (21), essa fu da Maggi e da Frassetto interpretata come resto di una ipotetica sutura parietale verticale, ma Ranke aveva già fatto osservare che essa

manca sempre nei parietali di giovani feti, manifestandosi solo al nono mese. Lo Schwalbe cominciò a rinvenirla al settimo mese, non mai prima. Io nel mio Istituto e nell'Ististituto ostetrico di Torino ho potuto osservare fra tutto una ottantina di crani fetali o di neonati, quindici dei quali furono preparati col metodo di O. Schultze, e vidi che la fessura marginale obelica è molto frequente. Verso la fine del quarto mese il margine sagittale del parietale, su preparati col metodo Schultze, non presenta altra accidentalità che una leggerissima intaccatura in corrispondenza all'obelion; più tardi, nel quinto mese, quando lo spazio suturale sagittale è scomparso e quindi i due margini superiori dei parietali sono in contatto, la intaccatura già accennata si fa più larga e profonda, si costituisce in una parola la fontanella sagittale. Più tardi ancora, al sesto mese, in corrispondenza alla detta intaccatura, appare una fessura fra i raggi della ossificazione parietale. Quando la fontanella obelica è molto larga in senso trasversale la fessura può mancare, e viceversa quando la fontanella, come in qualche caso si verifica, manca, la fessura è più profonda.

La *fessura marginale anteriore o stefanica* (*vordere Randspalte Ranke's* secondo Schwalbe) secondo i dati di Ranke è molto rara. Schwalbe la trovò 7 volte in 102 crani fetali o di neonati. Io l'ho trovata in un feto di cinque mesi, preparato col metodo Schultze, bilaterale e lunga più di un centimetro; in un altro cranio, conservato a secco, di feto della stessa età, l'indicata fessura era pure bilaterale, ma profonda appena tre millimetri; un terzo caso lo osservai su il parietale sinistro di un feto a termine. Per la rarità con cui si presenta e per essere essa relativamente più frequente nei feti giovani io credo con Ranke che essa rappresenti un resto della sutura parietalis horizontalis.

Su gli ossicini che possono trovarsi alla estremità coronale di questa fessura (fontanella stefanica) si sono intrattenuti Frassetto (9) e Giuffrida Ruggeri (20).

La *fessura marginale posteriore superiore* (*hintere Randspalte* di Schwalbe) è accennata già chiaramente da Hamy (21). S. Bianchi (2) ne fece noto un caso in cui era molto lunga

in un cranio di bambina presentante delle anomalie. Ranke dà ad essa una grande importanza considerandola come un resto della sutura parietalis horizontalis. Schwalbe pure non escludendo che in alcuni casi speciali essa abbia tale significato, crede che in generale la fessura non abbia rapporto colla detta sutura e che si formi solo secondariamente, non avendola egli trovata in feti dal quarto al settimo mese, mentre la rinvenne di frequente in crani più sviluppati (nei neonati il 53 0[0). Io posso confermare i risultati di Schwalbe. Su quaranta crani di neonati essa esiste in 22; in 17 è bilaterale, in 4 solo a sinistra, in 1 solo a destra. Nei feti immaturi si fa più rara; su cinque crani di feto di sette mesi l'ho trovata due volte, in un caso ai due lati, nell'altro solo a sinistra. In un feto di sei mesi essa era bilaterale. La fessura varia in profondità fra i tre o quattro mm. ed un centimetro. Di rado passa questo limite, cioè giunge fino a due centimetri, ma allora assume un altro carattere, cioè invece di essere lineare appare dentellata e prende un vero aspetto di sutura serrata. Così essa si presenta nel cranio N. 344 della *Collez. varietà* della mia raccolta appartenente ad un bambino di otto anni. È bilaterale, a destra è lunga 18 mm., a sinistra 11 mm. Probabilmente in simili rari casi, essa è il residuo della sutura parietalis horizontalis. La fessura di cui si parla di solito occupa il limite fra il terzo superiore ed i due terzi inferiori del margine occipitale del parietale; è diretta verso la bozza parietale e corrisponde a quel punto del margine lambdoideo dell'occipitale dove termina di solito la sutura fra la ossificazione interparietale mediale e la interparietale laterale (Staurenghi).

Nella fessura marginale posteriore superiore possono trovarsi incastrati dei wormiani. Un bell'esempio si trova a sinistra nel cranio di bambino portante il N. 345 della *Collezione varietà*. Non molto raro è anche il caso in cui nel punto della sutura lambdoidea, che corrisponde alla fessura in discorso, si trova un ossicino allungato disposto per traverso, in modo che con una estremità esso si insinua in quella fessura e coll'altra è incuneato nell'occipitale. Un altro esempio è stato disegnato da Giuffrida-Ruggeri (20 - figura 1ª della tavola),

il quale considera le ossa in parola come fontanellari (ossa fontanellari lambdatiche laterali).

La *fessura marginale posteriore inferiore* (*Randspalte des Angulus mastoideus* di Schwalbe) fu da Ranke ritenuta accidentale. Adachi (1) la trovò quasi sempre in crani di feti e di neonati e di bambini e sospettò che fosse il resto della sutura parietale obbliqua di Gruber. Schwalbe cominciò a verificarla in crani di feto del sesto mese, notò una maggior frequenza della medesima in crani di feti dell'ottavo mese e di neonati e di bambini dei primi otto mesi. Secondo questo osservatore essa si comporta allo stesso modo della fessura marginale posteriore superiore. In base alle mie osservazioni *la Randspalte des Angulus mastoideus* di Schwalbe corrisponde più comunemente alla porzione inferiore del margine occipitale dal parietale. Essa mette capo alla parte inferiore della sutura lambdoidea e precisamente nel punto in cui sull'occipitale si trovano le vestigia della sutura transversa ossis occipitis, oppure alquanto sopra a questa. Di solito essa è diretta verso il tuber parietale, di rado è più inclinata in basso. La lunghezza varia, d'ordinario è sempre meno lunga della fessura posteriore superiore, al più io l'ho trovata lunga un centimetro. Circa alla frequenza su quaranta crani di neonati l'ho trovata 24 volte, 18 volte bilaterale, quattro volte a destra, due volte a sinistra: in 18 casi esisteva contemporaneamente alla fessura posteriore superiore. Appare più precocemente di quest'ultima; un primo accenno di essa si trova in feti del quarto mese. In preparati col metodo Schultze si osserva che a questo tempo l'angolo mastoideo del parietale corrisponde precisamente al livello della sutura transversa ossis occipitis; l'angolo appare intaccato per la diversa direzione che prendono ivi i raggi dell'ossificazione parietale. È in questo punto che si forma la fessura marginale posteriore inferiore, la quale per la graduale chiusura della fontanella laterale posteriore sembra risalire lungo la sutura lambdoidea, mentre in fatto è questa che si prolunga sotto alla fessura.

Anche più di frequente che nella fessura marginale posteriore superiore si possono in questa trovare degli ossicini. In un cranio di neonato questa incisura a destra era occupata da

un ossicino lungo 7 mm. e largo mm. 2 e mezzo. Nello stesso cranio N. 345 (*Collez. varietà*), già citato, si trova nel parietale sinistro o in corrispondenza alla fessura posteriore inferiore un wormiano a forma di racchetta, la cui punta tocca la sutura lambdoidea. Non raro è anche il caso di trovare un wormiano, che con una estremità è incuneato nella fessura in parola e coll'altra nella parte residua della sutura transversa ossis occipitis. La sutura, che divide il parietale nel primo dei miei casi, corrisponde in addietro all'altezza di questa fessura, ma io credo che si tratti di pura accidentalità; di norma questa fessura non ha alcun rapporto coi limiti fra i centri di ossificazione del parietale.

BIBLIOGRAFIA

1. B. Adachi, Ueber die Seitenfontanellen, *Zeitsch. f. Morphol. u. Anthrop.* Bd. 2. 1900.

1.bis L. Barkow, Erleuterungen zur Skelett- und Gehirnlehre. Breslau. 1865.

2. S. Bianchi, Anomalie riscontrate in un cranio di femmina nata da diciasette giorni. *Bollettino della R. Accademia medica di Roma.* Anno XV, 1889.

3. Id., Comunicazione sul modo di svilupparsi dell'osso parietale. *Atti della R. Accademia dei fisiocritici di Siena.* Serie IV, V, X, pag. 373.

4. Id., Sullo sviluppo dell'osso parietale umano. *Archivio italiano di anatomia e di embriologia.* Vol. II, 1903.

5. Id., A proposito di un supposto caso di osso parietale tripartito. *Atti della R. Accademia dei Fisiocritici.* Serie IV, Vol. XV, 1904.

6. L. Bolk, Ueber eine sehr seltene Verknocherungsanomalie der Hirnschädel, *Petrus Camper, Nederlandsche Bijdragen tot de Anatomie.* II. D. 2e Afl., 1903.

7. L. Calori, Intorno alle suture sopranumerarie del cranio umano. *Memorie dell'Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna.* Serie II, vol. VI, 1867.

8. E. Coraini, Osso parietale diviso in cranio umano. *Bollettino della R. Accademia di Medicina di Roma.* Anno XX, 1903-94.

9. F. Frassetto, Di un osso sopranumerario (frontoparietale sinistro) e di due fontanelle (frontoparietali laterali) non ancora notate. *Atti della Società ligustica di Sc. Nat.* Vol. X, 1899.

10. Id., Di un cranio di Simia satyrus con rara sutura sopranumeraria nel parietale destro. *Bollettino dei Musei di zoologia e di anatomia comparata di Torino.* Vol. 14, 1899.

11. Id., Nuovo caso di parietale diviso in un cranio di Scimmia. *Rivista di Scienze biologiche.* Ottobre, 1899.

12. Id., Di undici parietali di primati parzialmente divisi. *Boll. dei Musei di zool. e di anat. comp. di Torino.* Vol. 15, 1900.
13. Id., Su la probabile presenza di quattro nuclei di ossificazione nel parietale dell'uomo e delle scimmie. *Verhandl. der Anatomischen Gesellschaft auf der 14 Vers. in Pavia.* 1900.
14. Id., Contributo alla teoria dei quattro centri di ossificazione nell'osso parietale dell'uomo e dei primati. *Boll. dei Musei di zoologia e di anatomia comparata di Torino.* V. 17, 1902.
15. Id., Notes de craniologie comparée. *Annales des sciences naturelles.* T. VII, 1903.
16. R. Fusari, Delle principali varietà presentate dalle ossa del tronco e della testa esistenti nel Museo anatomico di Messina. *Sicilia medica.* Anno I. 1889.
17. Id., Delle principali varietà ed anomalie presentate dalle ossa della testa e del tronco esistenti nel Museo anatomico di Ferrara. *Atti della Accademia med. chir. di Ferrara* nel 1891. pag. 57.
18. Id., A proposito di un cranio presentante l'osso parietale tripartito. *Archivio di anat. e di embriol.*. V, II, 1903.
19. E. Gaupp. Alte Probleme und neuere Arbeiten über den Wirbeltierschädel. *Ergebnisse der Anat. u. Entw.* Bd. X, 1901, p. 929.
20. V. Giuffrida-Ruggeri, Su talune ossa fontanellari e accessorie del cranio umano. *Monitore zool. ital.* Anno XI. 1900.
21. E. T. Hamy, Recherches sur les anomalies du crâne humain. *Journal de l'Anatomie et de la Phys.* 1870-71, p. 591.
22. A. Hrdlička, A bilateral division of the parietal bone in Chimpanzee. *Bull. of the Amer. Museum of Nat. Hystory.* Vol. XIII, 1900.
23. A. F. Le Double. Traité des variations des os du crâne de l'homme. Paris, 1903.
24. L. Maggi, Risultati di ricerche morfologiche intorno ad ossa e fontanelle del cranio umano. *Rend. del R. Istituto Lombardo di scienze e lettere.* Serie II. Vol. XXIX. 1895.
25. Id., Altri risultati di ricerche morfologiche intorno ad ossa craniali, craniofacciali e fontanelle dell'uomo e di altri mammiferi. *Ibid.* Vol. XXX. 1897.
26. G. Mondio, Studio sopra duecento teschi messinesi. *Archivio per l'Antropologia e la Etnologia.* Vol. XXVII, 1897.
26.bis Ch. A. Parker, A skull showing au usual number of wormian bones assocradet with imperfect skeletal development. *Proceedig of the association of Americam Anatomist, XV Session.* 1901.
27. F. W. Putnam, Abnormal human skulls from stome-graves in Tennessee. *Proceeding of the Americ. Association for the Advancement of science.* Aug. 1883.
28. J. Ranke, Die ueberzaehligen Hautknoken des Menschlichen

Schaedeldachs. *Abhandlungen der math. phys. Classe der R. Bayerischen Akad. der Wiss.* Bd. XX, 1900.
29. *F.* Regnault, Sur un cas d'absence du nez et de division de l'os parietal. *Bulletins de la Société anatomiques de Paris*, 1901. Pag. 641.
30. G. Schwalbe, Ueber getheilte Scheiltelbeine. *Zeitschrift fur Morph. u. Antroph.* Bd. VI, 1903.
31. C. Staurenghi, Contribuzione alla osteogenesi dell'occipitale umano e dei mammiferi con una nota sullo sviluppo del frontale e del parietale dell'uomo. *Comunicaz. alla Soc. med. chir. di Pavia*, 28 maggio 1897. *Bollettino*, ed. Pavia, 1899.
32. C. Toldt, Ueber die Entwickelung des Scheitelbeins des Menschen. *Zeitschr. f. Heilkunde.* Bd. IV, 1883.
33. H. Welcker, Abnorme Schädelnähte bei Menschen und Anthropomorphen. *Festschrift zum siebenzigsten Geburstage Rudolf Leuckarts.* 1892.



ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 3.

Laboratorio di Patologia generale della R. Università di Torino
(Direttore Prof. B. Morpurgo)

SUL POTERE EMOLITICO NATURALE DEL SIERO DI POLLO NELL'INANIZIONE ACUTA

Ricerche Sperimentali di **Enzo Bizzozero**

E nozione acquisita dalla scienza che il digiuno ha una notevole influenza sopra l'immunità naturale di determinate specie animali verso certi bacteri. P. Canalis e B. Morpurgo infatti, sperimentando sopra i piccioni e i polli, dimostrarono che, mentre normalmente sia gli uni che gli altri sono immuni dall'infezione carbonchiosa, nell'inanizione diventano ricettivi ai bacilli del carbonchio, con questo di particolare, che quelli muoiono costantemente anche quando si sottopongono al digiuno parecchi giorni dopo l'inoculazione dei germi, questi solo nel caso in cui si faccia precedere all'inoculazione un periodo di digiuno variante da 3 a 7 giorni.

Altre esperienze eseguite nel laboratorio del Prof. Morpurgo da C. Ferrai sopra l'influenza del digiuno sull'immunità acquisita attiva condussero a risultati affatto opposti. Numerose esperienze infatti permisero all'A. di concludere che l'inanizione acuta, anche assai prolungata, non contribuisce, almeno in modo apprezzabile, a togliere l'immunità acquisita attiva ai colombi vaccinati contro il vibrione di Metchnikoff.

Venuti alla luce gli importanti fenomeni dell'immunità cellulare, e studiate le leggi che regolano questi fenomeni medesimi, risultarono evidenti i rapporti intimi che corrono rispetto

all'immunità tra le cellule bacteriche e le cellule degli organismi animali, poichè le numerose esperienze eseguite in questo campo dimostrano che, come per quelle, così per queste, e specialmente pei globuli rossi, esistono delle immunità naturali e delle immunità acquisite specifiche.

Però, quantunque l'immunità cellulare sia stata argomento di ricerca di moltissimi Autori, in rapporto al digiuno fu assai meno studiata, poichè, per quanto mi consta a questo riguardo, non esistono che le ricerche di London (1) che qui riassumo.

L'A. cominciò le sue esperienze sopra 4 cavie che designò coi n. 1, 2, 3, 4. I n. 1, 2, 3, vennero sottoposti al digiuno, il n. 4 venne mantenuto in condizioni normali rispetto alla nutrizione. A ciascuno dei n. 1, 2, 4, fece nei giorni seguenti 3 iniezioni rispettivamente di 6, 7, 10 $cm.^3$ di sangue defibrinato di coniglio. La cavia n. 1 morì nel corso delle esperienze. Dopo 5 giorni di digiuno salassò i 3 animali rimasti e saggiò il potere emolitico del siero ottenuto sopra i globuli rossi di coniglio. Egli vide pertanto che, mentre esso era identico nella cavia n. 2 e 4, nella cavia n. 3 era 4 volte maggiore che in una cavia normale, non sottoposta a verun trattamento.

Essendo stata questa esperienza confermata da una seconda, l'A. conclude che le cavie sottoposte all'inanizione sopportano difficilmente l'immunizzazione con sangue di coniglio e che l'emolisina è elaborata dalla cavia tanto nell'inanizione, che in condizioni normali. — Riguardo alla produzione, per così dire, spontanea dell'emolisina di cavia digiunante verso i globuli rossi del coniglio, l'A. dice: La seule explication de ce curieux phénomène, nous semble-t-il, c'est que le cobaye, pendant l'inanition, cesse d'être un animal herbivore pour devenir carnivore; or ces nouvelles conditions d'alimentation doivent conférer au sang de cet animal des propriétés autres que celles que presente le sang de cobaye normal.

---

(1) *Archives des Sciences Biologiques*, Tome, VIII, n. 3-4, 1901.

Per ultimo, senza però citare alcun dato di fatto, aggiunge brevemente che nei conigli in inanizione non si constata accrescimento di potere emolitico verso i globuli rossi di cavia, e che l'emolisina ottenuta artificialmente da una cavia verso i globuli rossi di coniglio non viene in alcun modo influenzata da un'inanizione ulteriore.

Come si può scorgere da questo riassunto, le conclusioni cui arriva il London possono lasciar luogo a non pochi dubbi, inquantochè l'A. ha trascurato di riferire le modalità delle singole esperienze e di precisarne il numero. In considerazione dell'interesse che può presentare uno studio comparativo dell'influenza del digiuno sull'immunità cellulare e su quella batterica, ho creduto opportuno di istituire un'apposita serie di ricerche per approfondire l'argomento solo incidentalmente trattato dal London.

La tecnica che ho seguito è quella indicata da London e da H. Sachs nel riassunto « Hämolysine und ihre Bedeutung für die Immunitätslehre » (1).

Io adoperavo delle piccole provette adatte per questo genere di ricerca, in ognuna dalle quali ponevo 1 cm.³ d'una sospensione di sangue defibrinato di coniglio al 0,5 0|0 in una soluzione di NaCl al 0,85 0|0. Per determinare esattamente la quantità di siero che aggiungevo per provarne il potere emolitico, mi servivo di una pipetta graduata, ogni divisione della quale corrispondeva a 1|20 di cm.³ Facevo quindi cadere nella 1ª provetta, contenente 1 cm.³ della sospensione di sangue, 1|20 di cm.³ di siero di pollo freschissimo, nella 2ª 2|20, nella 3ª 3|20 e così via. Rendevo poscia eguali i volumi del liquido contenuto in ognuna delle provette coll'aggiunta di soluzione indifferente al 0,85 0|0. Indi ponevo il tutto nel termostato e ve lo lasciavo per lo spazio di 2 ore precise, avendo l'avvertenza di scuoter di tratto in tratto le singole provette allo scopo di render intimo il contratto tra

---

(1) Sonderabdruck aus Lubarsch-Ostertags, *Ergebnissen der Pathologischen Anatomie*. VII Jahrgang.

TENDOVAGINITE

E

TUBERCOLOSI DELLA PELLE

Osservazione del Prof. **Pio FOÀ**

E generalmente acconsentito dagli Autori che la tendovaginite tubercolare sia il più di frequente secondaria alla tubercolosi delle ossa e delle articolazioni, ma che essa possa essere anche primaria in seguito a contusioni ed a distorsioni; anzi su tale proposito vi sono Autori che attestano non essere la tubercolcsi primaria delle guaine dei tendini tanto rara quanto si è ammesso sin'ora. Si suole descrivere la tubercolosi delle guaine tendinee come caratterizzata dalla formazione di tubercoli miliari, oppure di un tessuto di granulazione grigio rossigno che negli stati ulteriori passa a caseosi, o forma dalle masse suppuranti, le quali si diffondono lungo i tendini. In altri casi si produrrebbe una specie di degenerazione fibrinoide dei prodotti tubercolari, i quali staccandosi formano i così detti « corpi orizoidei ».

Secondo il dott. Schuchardt (*Virchow's Archiv*, Bd. 135. S. 394, 1894) sono a distinguersi tre forme di tubercolosi dei tendini; la tubercolosi fungosa, la t. nodosa e l'igroma delle guaine tendinee con formazione dei corpi orizoidei. La prima forma è la più conosciuta e può essere leggiera o grave; nel primo caso si ammette che possa guarire, come avviene della tubercolosi leggiera di qualsiasi altra parte del corpo;

nel secondo caso, si avrebbe l'esito della caseosi e della suppurazione, però questo non è un fatto necessario; anzi vi sono parecchi casi nella letteratura, di tubercolosi fungosa, la quale non ha determinato nè caseosi, nè suppurazione, nè degenerazione fibrinoide con rispettiva formazione di corpi orizoidei, sibbene è decorsa come una neoformazione cronica granulomatosa sparsa di noduli tubercolari.

È importante il fatto che molte volte non si è potuto accertare una soluzione di continuo per la quale sia entrato il virus, cosicchè sembra l'affezione essersi iniziata da una semplice distorsione e contusione per accidentale caduta; in questi casi si suppone che il virus da altre parti del corpo sia penetrato col circolo in quel luogo di minore resistenza, il che a dir vero, nè è sempre dimostrabile, nè è sempre supponibile, perchè il fatto può seguire anche in individui perfettamente sani sino allora, e sul corpo dei quali si può eventualmente constatare la nessuna presenza di affezioni tubercolari. L'affezione può, come si è detto, guarire, oppure lentamente si diffonde pei gangli linfatici ad altre parti del corpo, oppure si complica con altre lesioni di parti vicine, o, infine, il paziente soccombe per altre malattie intercorrenti. Le altre due forme predette di tubercolosi dei tendini, cioè la nodosa e l'igroma non interessano il caso nostro, il quale è degno di considerazione per il modo veramente insolito con cui è prosseguito, ed anche per alcune particolarità istologiche che verrò man mano descrivendo.

Si trattava di una donna di anni 63, profondamente miserabile, scema e mal nutrita che fu raccolta sulla pubblica strada, ove cadde tramortita, e lo stesso giorno morì. Il cadavere fu recato all'Istituto di anatomia patologica, senza alcuna notizia anamnestica; solo più tardi si è potuto sapere che era scema e che da tempo era caduta contundendosi la mano sinistra, e che da allora aveva sempre sofferto nell'arto corrispondente.

All'autopsia si è riscontrata un'emorragia recente nella base dell'emisfero sinistro, che fu sicuramente la causa della caduta e della morte rapida dell'inferma; leggero ateroma dei vasi cerebrali e alcuni piccoli osteomi sull'aracnoide cerebrale

e spinale. Cuore in atrofia bruna, polmoni parimenti atrofici; nulla di notevole negli organi addominali, profonda denutrizione di tutto il corpo.

La mano sinistra era assai tumida, di forma globosa; la pelle tesa, ma senza soluzioni di continuo; sull'avambraccio che era sottile, sopratutto in confronto della mano corrispondente assai voluminosa, si notavano diverse cicatrici lineari, della lunghezza di 5-6 centimetri e della larghezza di 3-5 millimetri. Altre se ne rilevavano sulla pelle del braccio, il quale era di volume normale e in corrispondenza della faccia esterna presentava una piaga, ossia un'area in cui era caduta l'epidermide, e sembrava così denudato il derma d'aspetto grigiorossigno e molto umido. Altre cicatrici si vedevano sulla pelle del collo e sulla parte alta del torace.

Spaccata la mano, si rilevava una densa infiltrazione del derma e del connettivo sottocutaneo, e si vedevano tutti i tendini della regione palmare rivestiti o circondati da un tessuto denso fibroso, entro il quale era distinguibile il tendine stesso del suo aspetto normale.

Diversi pezzi furono fissati in alcool e poi colorati o con ematossilina ed eosina, o con liquido di Pappenheim, o col bleu policromo di metilene; o col liquido di Ziel e di Gabbet per la ricerca dei bacilli tubercolari.

Le sezioni del tessuto denso che circondava i tendini hanno dimostrato che questo era costituito da una iperplasia del connettivo con una infiltrazione di elementi linfocitici, circondanti parecchi noduli fatti di cellule gigantesche e di endotelioidi; la sezione del tendine da esso circondata era normale; assai penosa è riuscita la ricerca dei bacilli tubercolari, i quali, come tanto spesso avviene nelle tubercolosi chirurgiche, erano molto scarsi. La pelle del palmo della mano era molto densa perchè il connettivo sottocutaneo e il derma erano ricchissimi di elementi connettivi e linfocitici, e di noduli a cellule gigantesche. Risalendo allo strato corio-papillare si trovavano dei cumuli di linfociti intorno a sezioni di vasi sanguigni, e vi era pure della infiltrazione linfocitaria in ogni parte della sezione. Tramezzo ai linfociti si rilevava qualche rara plasmacellula a uno o a due nuclei,

e nel tessuto connettivo infiltrato si rilevavano pure delle cellule a nucleo per lo più vescicolare, a protoplasma granuloso e che assumeva un colore rosso giallognolo, o violaceo nei preparati colorati colla miscela di Pappenheim, o col bleu policromo di Unna.

Là dove la infiltrazione tubercolare era più avanzata nel derma, si vedeva che tutto lo strato corio-papillare era gremito di plasmacellule accumulate intorno ai vasi sanguigni, e infiltranti tutte le papille, mentre l'epidermide che le rivestiva era assai diminuita di spessore, e mandava verso il derma qualche propaggine epiteliale atipica. La prevalente infiltrazione plasmacellulare di tutto lo strato corio-papillare del derma, era sopratutto palese in quei tratti di pelle che limitavano un'area ulcerata. Questa era evidentemente prodotta dal fatto che il processo tubercolare da profondo che era, si era fatto superficiale e aveva occupato anche il campo delle papille, mentre l'epidermide andava in quel tratto distrutta, e ne risultava il tessuto tubercolare allo scoperto da cui gemeva una sierosità.

Nei tagli fatti attraverso la piaga e alla pelle circostante, si osservavano distintamente due diversi aspetti, e precisamente il tessuto tubercolare corrispondente alla piaga, e di lato la pelle rivestita da una epidermide bassa, atrofica, con propaggini epiteliali atipiche verso il derma, e tutto il campo delle papille gremito di plasmacellule o in grandi accumuli intorno ai vasi, o sparsi tutto all'intorno (Tav. 2ª - Fig. I, II).

Se i tagli fossero caduti solo su queste parti, o se non avessero compreso tutto lo spessore della pelle sino al connettivo sottocutaneo, avrebbero potuto far credere esatta la definizione che Unna aveva dato della tubercolosi luposa, e cioè che essa fosse sopratutto caratterizzata dal « plasmoma », vale a dire da un cumulo di plasmacellule, colle quali egli identifica le cellule epitelioidi, e da cui deriverebbero per un processo di « omogeneizzazione » di gruppi di elementi anche le cellule gigantesche. Senonchè contro tale concetto della struttura della pelle nella tubercolosi sta tutta la letteratura contemporanea, la quale del tubercolo dovunque esso si pre-

senti ha il concetto esatto che esso sia una neoformazione dovuta ad una irritazione che i bacilli tubercolari esercitano sui fibroblasti. Questi ipertrofizzano e moltiplicano il nucleo, e spesso parecchi di essi si fondono per costituire un elemento gigantesco sinciziale i cui nuclei sono disposti a corona alla periferia. È intorno a questo « nodulo tuberculare primitivo » che ha luogo una infiltrazione di linfociti oppure un cumulo di plasmacellule e di linfociti.

Ciò dipende probabilmente dall'età del tubercolo; se questo è già vecchio ed è già abbastanza pronunciata la degenerazione delle parti centrali, allora si ha d'intorno prevalentemente una infiltrazione linfocitaria; se, invece, il tubercolo è recentissimo e non ancora degenerato, allora oltre a linfociti si vedono delle numerose plasmucellule, le quali si formano e si moltiplicano particolarmente nelle guaine dei vasi limitrofi alla neoformazione tubercolare propriamente detta. Come è erronea la concezione di Unna che la parte « caratteristica » della neoformazione luposa, ossia tubercolare della pelle sia il plasmoma, altrettanto sarebbe forse troppo esclusivo il ritenere come tubercolo solo il neoplasma connettivo o fibroblastico propriamente detto. Appartiene al tubercolo tanto il nodulo fibroblastico quanto l'infiltrazione linfocitaria o la plasmacellulare, le quali ultime sono evidentemente dei prodotti irritativi dovute a sostanze che derivano dal bacillo tubercolare. Certo è che una infiltrazione linfocitaria e plasmacellulare non è un prodotto specifico nel senso che essa non si possa produrre anche dove non esista il tubercolo, ma nel caso in discorso essa accompagna sempre la produzione del neoplasma tubercolare, e ne forma a così dire un elemento necessario.

Secondo le osservazioni e gli esperimenti da me compiuti in questi ultimi anni, e dei quali darò presto una particolareggiata descrizione, l'infiltrazione plasmacellulare sarebbe dovuta sopratutto all'azione dei nucleoproteidi, e nel caso della formazione tubercolare questi deriverebbero dai corpi stessi dei bacilli tubercolari. Pertanto, atteso il lento sviluppo del processo tubercolare, e la diffusione di sostanze derivate dai corpi bacillari tutto intorno al nodulo tubercolare pro-

priamente detto, l'infiltrazione linfocitica e rispettivamente plasmacellulare deve ritenersi come parte integrante e necessaria del tubercolo. Varia è la disposizione e son per dire la sede della infiltrazione plasmacellulare secondo l'organo o le parti di un organo che sono colpite dal processo tubercolare. Se si tratta di noduli recentissimi del polmone è facile scorgere la neoformazione fibroblastica che parte dai setti e va ad occupare l'alveolo, mentre nei setti circostanti, e più di tutto intorno alle sezioni dei vasi limitrofi ha luogo un abbondante formazione di plasmacellule e di linfociti, che si diffondono anche per i setti, e circondano il nodulo tubercolare propriamente detto.

Se si tratta di « lupus vulgaris », allora in casi recenti e tipici non è difficile di vedere nello strato corio-papillare la formazione di veri noduli tubercolari fibroblastici, ed in aree vicine una più o meno ricca infiltrazione di linfociti e di plasmacellule. Talvolta sono accumuli di linfociti in mezzo a cui stanno poche plasmacellule, tal altra sono quasi esclusivi gli accumuli plasmacellulari.

Un caso veramente tipico e direi suggestivo mi venne di recente favorito dal D. Sprecher, e si trattava di un caso non infrequente fra le lavandaie, di lupus recente del dorso della mano. L'osservazione che insieme con altre simili formerà argomento di pubblicazione da parte del dott. Sura, ha una importanza molteplice, perchè da un lato ciò offre un esempio tipico di malattia professionale, dall'altro ci consente di rilevarne il decorso clinico e la intima struttura. Sotto il primo aspetto è interessante sapere che le lavandaje dovendo pulire dei fazzoletti su cui rimasero aderenti delle particelle di sputo essicati, li fissano in un punto, li immergono nell'acqua, e li rovesciano sul dorso della mano stessa che li fissa, per soffregarne la pelle rimovendo, così, le particelle attaccate alla tela per essicamento.

Si comprende con quanta facilità, se il fazzoletto era di un tisico, possa avvenire un innesto per ruvido sfregamento sulla pelle della mano, e quindi la formazione di un lupus vulgaris. In merito al decorso di tale affezione è interessante l'osservazione dei nostri dermatologi (comunicazione orale del dottor

Sprecher) che di solito essa guarisce perfettamente, e dico interessante perchè il criterio della facile guaribilità dell'affezione in discorso non può quindi venire accolto come atto a differenziare gli effetti della tubercolosi umana da quelli della tubercolosi animale. È noto infatti il caso riferito da Heller di un giovine marinaio che volendo far svanire le traccia di un tatuaggio che aveva al dorso di una mano aveva seguitato per qualche mese ad innestare sui punti colorati della pelle delle goccioline di latte che egli otteneva sempre dalla stessa mucca, in seguito a che gli si manifestò un lupus. Come questo era una evidente dimostrazione che la tubercolosi animale poteva attechire nell'uomo, si è però cercato di rilevare che l'affezione era puramente locale e d'indole benigna il che doveva servire a dimostrare la naturale resistenza dell'uomo verso il bacillo della tubercolosi bovina. Ora, nei casi in discorso, il bacillo depositato sui fazzoletti è troppo verosimilmente di origine umana, e se dall'innesto di quello deriva la formazione tipica di un lupus che tuttavia tenda ad essere limitato e finisce facilmente colla guarigione, è evidente che la resistenza dimostrata dall'infermo può essere attribuita ad una speciale disposizione individuale, o ad un fatto riferibile alla natura dell'organo colpito, o alla minore virulenza del bacillo, ma non già ad una particolare semi-immunità dell'uomo verso un bacillo di specie diversa.

Ora, ritornando alla struttura dei nodi luposi riscontrati in questi casi, si trova in essi evidente la neoformazione tubercolare connettiva fibroblastica nel campo delle papille del derma, con parziale reazione plasmacellulare in aree alquanto discoste; che se in qualche papilla limitrofa si riscontrano dei cumuli di plasmacellule intorno ai vasi, quivi non si vedono noduli tubercolari propriamenti detti.

Nel caso nostro la tubercolosi era profonda nel derma e solo in qualche parte circoscritta, il processo risaliva fino allo strato corio papillare cagionando l'atrofia, il rammollimento e la usura dell'epidermide sovrastante. L'infiltrazione tubercolare presentava iperplasia di connettivo, infiltrazione linfocitaria con scarse plasmacellule e noduli tipici a cellule gigantesche; invece, nel sovrastante strato corio-papillare eranvi i grandi

accumuli di plasmacellule occupanti tutta l'area delle papille intorno ai vasi rispettivi.

Avendo colorato col metodo di Weigert per le fibre elastiche i tagli della pelle in varie parti della affezione ho rilevato ancora una volta la facoltà dissolvente che il tessuto di granulazione esercita sulle fibre elastiche stesse, le quali, invece, nelle parti sane limitrofe erano abbondanti. Anche intorno ai tendini e ai nervi cutanei circondati com'erano di tessuto tubercolare, non si vedeva traccia di fibre elastiche; il perinervio era ispessito e in qualche punto infiltrato di linfociti.

L'affezione tubercolare della pelle nel caso nostro non aveva tendenze a diffondersi con celerità e con intensità nelle parti contigue, sibbene procedeva con molta lentezza, cosichè accanto a focolai d'infiltrazione recente ve n'erano altri già più antichi e quasi guariti. In questi si rilevava nello strato corio-papillare e nei primi strati del derma la scomparsa di ogni infiltrazione; oppure qualche piccolo accumulo linfocitario dove prima erano le papille ricche di plasmacellule. Il tessuto connettivo fondamentale si era fatto sclerotico, ossia presentava dei larghi fasci omogenei poveri di fibroblasti oramai rappresentati solo da piccoli nuclei ovali circondati di poco protoplasma. Lungo i fasci, invece, si trovava una grande quantità di cellule, le quali erano costituite di un nucleo tondeggiante, vescicolare con largo protoplasma granuloso, e che offrivano il fenomeno della metacromasia (Tavola 2ª - Fig. III).

Erano cellule granulose (mastzellen) quali si riscontrano frequenti nelle flogosi del connettivo, ma ciò che ha richiamato la mia attenzione si fu il processo di atrofia cui andava soggetto il protoplasma di questi elementi, così da bucherellarsi in tutta la superficie, e da convertirsi in un ammasso spugnoso. Ciò mi fece ricordare l'espressione di Unna: « Schaumzellen » o cellule schiumose, perchè effettivamente l'aspetto che assumevano le suddette cellule era quello di una schiumosità intorno al nucleo. Io devo alla cortesia del prof. Mibelli alcuni buoni preparati di rinoscleroma e di idrosadenite, nei quali si possono vedere molto evidenti le

cellule schiumose secondo la definizione di Unna. Esse sono veramente diverse da quelle del tessuto cicatriziale suddescritto, perchè le maglie vi sono più larghe e anche più uniformi e i tramezzi vi sono più sottili. Nel caso mio, il protoplasma è più finemente bucherellato, e i pertugi sono di diversa grandezza e i tramezzi sono più densi, ma in conclusione la cellula acquista effettivamente l'aspetto di una finissima schiuma, e forse l'atrofia del protoplasma che la produce, è dovuta alla scomparsa delle granulazioni che in un periodo precedente lo rivestivano pure conservando esso la proprietà di colorarsi metacromaticamente (Fig. III).

Come ho rilevato nel reperto macroscopico, esistevano nel cavo ascellare due grosse ghiandole linfatiche, di aspetto grigio omogeneo senza traccia di caseosi e di consistenza ordinaria, cioè non indurite.

La struttura di questi gangli mi apparve interessante, innanzi a tutto per la mancanza in quelli di qualsiasi nodulo tubercolare. Lo stroma era piuttosto rigido e ispessito, ricchissimo di nuclei ovali con iscarso protoplasma intorno. Il parenchima era fatto pressochè tutto di linfociti piccoli, ma i follicoli erano male limitati e non presentavano più alcuna traccia di centro germinale. In alcuni di essi si vedeva un cumulo di plasma-cellule mentre tutto il resto era costituito, come dissi, da piccoli linfociti, i quali infiltravano anche i setti ma non la capsula che era fibrosa.

Siccome la pelle anche nei punti ulcerati non presentava alcun'altra infezione che non fosse la tubercolare, così necessariamente si devono attribuire le alterazioni rilevate nelle ghiandole linfatiche alla diffusione di veleni provenienti dalla affezione cutanea e peritendinosa, oppure alla propagazione nelle ghiandole di scarsissimi bacilli, i quali vi abbiano abbandonato i loro rispettivi componenti chimici, producendo così una irritazione diffusa priva di noduli tubercolari nel parenchima della ghiandola. Ciò sarebbe in armonia colla debole virulenza manifestata dal bacillo, o colla resistenza individuale dell'inferma, ed è forse non esagerato il ritenere che questa se non fosse stata uccisa da una emorragia cerebrale, per la quale sembra avesse manifestato ten-

denza anche prima di contrarre l'ultima malattia, e fosse stata curata sia dal principio, avrebbe potuto superare l'infezione tubercolare.

La presenza delle due grosse ghiandole senza noduli e senza bacilli dimostrabili, in dipendenza di una reale infezione tubercolare, lascia anche luogo alla considerazione sulla origine tubercolare possibile anche di quelle pseudoleucemie o di qualcuno di quei linfomi, nei quali l'eziologia dell'affezione non potrebbe essere suffragata nè dalla presenza di noduli, nè da quella di bacilli tubercolari. Questi, anche in casi di reperti attualmente negativi, avrebbero potuto esservi in molto scarso numero, e, per dissoluzione loro, potrebbero avere cagionato iperplasia linfatica.

Nel reperto cadaverico noi non abbiamo potuto rilevare alcuna soluzione di continuo nella mano su cui è caduta l'inferma, onde dovremmo ammettere una semplice contusione o distorsione, ma ci pare più attendibile l'ipotesi che abbia avuto luogo la formazione di qualche escoriazione da cui possa essere direttamente penetrato il bacillo tubercolare accidentalmente e forse in molto scarsi esemplari ritrovantesi su quel terreno sul quale era caduta l'inferma quando pure non sieno penetrati successivamente dalla soluzione di continuo mal curata. Forse erano scarsi i bacilli; forse erano poco virulenti, oppure l'uno e l'altro insieme, e la pelle era verso di quelli resistente, onde venne la formazione lenta di una tubercolosi che non vorremmo dire nè fungosa nè nodulare, ma diffusa e profonda con particolare tendenza alla sclerosi del tessuto.

La tendosinovite limitata alla regione palmare fu dovuta probabilmente alla diffusione del processo tubercolare dalla pelle, e in questa l'infezione fu profonda, a lento decorso, indurativa, non caseosa, nè suppurativa, con tendenza a portarsi alla superficie e ad ulcerarla per poi convertirsi in un tessuto cicatriziale.

Si andava diffondendo assai lentamente per contiguità, e andava così coprendo la parte di cicatrici piane non deformanti e d'aspetto tendineo, quali dal pugnetto salirono all'avvambraccio, al braccio e alla sommità del petto, e forse

avrebbero coperta ancora gran parte del corpo, se l'apoplessia non fosse sopraggiunta, e tutto ciò mentre nessuna traccia di tubercolosi viscerale o ganglionare preesisteva nell'inferma.

La malattia ebbe un andamento lupoide e si localizzava profondamente nel derma.

Torino, maggio 1904.

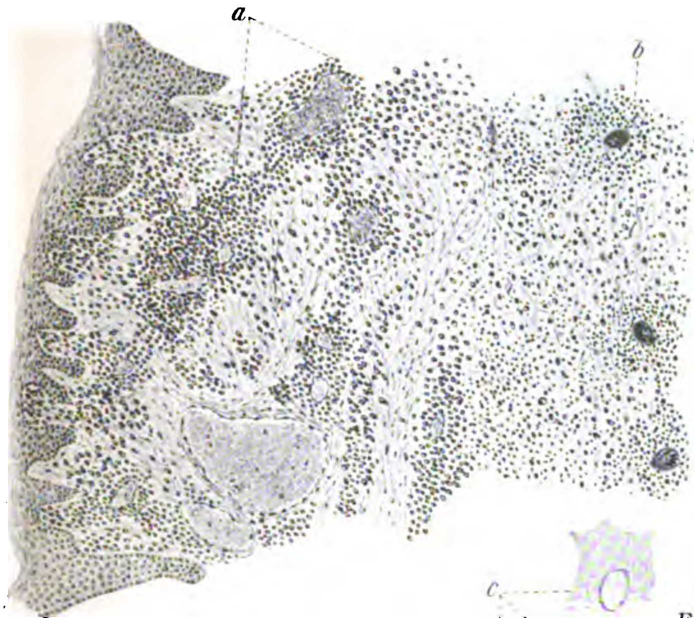
Spiegazione della tavola

Fig. I. — Sezione complessiva della pelle. In *a*) cumulo di plasmacellule intorno ai vasi. In *b*) noduli tubercolari con cellule gigantesche.

Fig. II. — Sviluppo di una parte dell'infiltrazione plasmacellulare intorno ad un vaso del corpo papillare.

Fig. III. — In *a*) Epidermide sottile e atrofica. In *b*) le mastzellen e le cellule schiumose della cicatrice. In *c*) figura particolare delle cellule atrofico-schiumose del tessuto cicatriziale.

Fig. I a



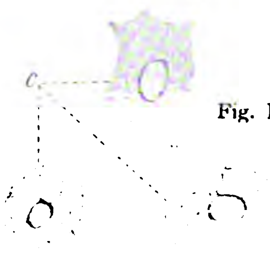
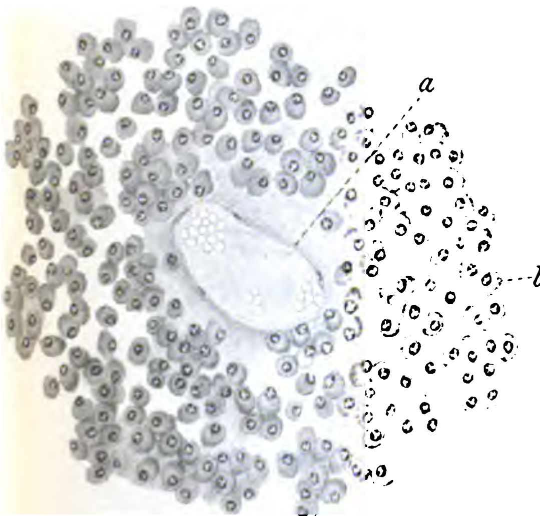


Fig. III a

Fig. II a



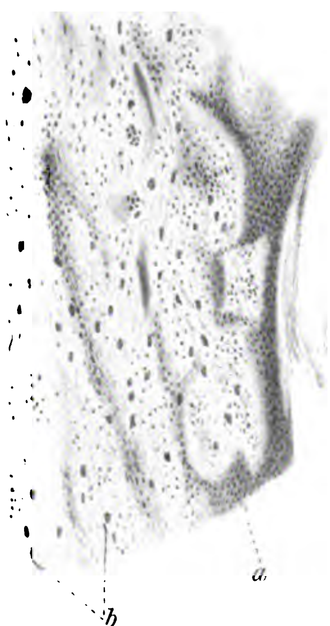


Fig. III a

Autotipie da C. Angerer & Göschl, Vienna

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 5.

Istituto di Patologia generale della Regia Università di Torino
(diretto dal Prof. B. MORPURGO)

INFLUENZA
DEL MOVIMENTO NELLA PRODUZIONE DEL CALLO CARTILAGINEO

Ricerche sperimentali
per il

Dottor **Raffaello GIANI**
Assistente alla Clinica Chirurgica dell'Università

Il quadro istologico di guarigione delle fratture, così bene messo in luce nelle sue linee generali fino dai classici lavori di Virchow, Ollier, Ercolani Gegenbaur, Waldeyer, Bajardi, Kassowitz, Rigal e Vignal, Cornil, ecc., ha continuato anche dopo ad interessare vivamente gli studiosi i quali si sono proposti di seguire da una parte, ad uno ad uno i fenomeni onde un tal meccanismo si esplica nelle diverse fasi che si succedono dal momento della frattura fino al suo pieno e perfetto consolidamento, dall'altra, se leggi costanti lo regolassero e quali eventualmente ne fossero le cause determinanti.

Ed uno dei fenomeni che ha richiamato in modo specialissimo l'attenzione degli Autori è stato subito la comparsa nel callo del tessuto cartilagineo. Questo, secondo Ziegler (1), che fa sue le idee di Duhamel, Maas, Flourens, Dupuytren, Cruvellier, Rindfleisch, ecc., rappresenterebbe una delle prime fasi evolutive del callo e sarebbe il veicolo

(1) Ziegler, *Deutsch. Arch. f. kliniche Med.* V. 66. p. 435, 1889.

necessario per l'ulteriore saldamento osseo dei due monconi di frattura, mentre a dire di Kapsammer (1) la comparsa del tessuto cartilagineo nella guarigione delle fratture rappresenterebbe un ritardo nella guarigione stessa, la quale dovrebbe invece avvenire direttamente per callo osseo se fosse possibile tenere applicati come polo positivo a negativo i due monconi dell'osso scontinuato. Quindi, secondo Kapsammer, la dislocazione dei frammenti e la loro mobilità sarebbero sopratutto la causa necessaria della comparsa nel callo della cartilagine, che sarebbe ad ogni modo sempre limitata ai punti dove l'attrito è maggiore: mentre dall'altra Ziegler l'avrebbe trovata anche indipendentemente da tali cause, ed a distanza dal focolaio di frattura, pure ammettendo anche egli un nesso diretto fra il dislocamento dei frammenti ed il quantitativo di cartilagine che va comunque formandosi.

Fujinami (2), per suo conto, avendo osservato che nel callo cementante i monconi di frattura dell'ulna negli uccelli. per quanto manchi del tutto il dislocamento e sia minima la mobilità, la formazione di cartilagine è grandissima, mentre è estremamente scarsa e talora anche mancante del tutto in quello delle fratture degli arti nei tritoni e nelle lucertole in cui il movimento avviene vivissimo ed in ogni senso, ne trae la conclusione che la formazione di cartilagine, prima d'ogni altra cosa dipende dalla specie di animale, d'accordo in ciò con le idee già molto tempo avanti sostenute da Volkmann, Kölliker, Foerster, Busch, ecc., ecc.

Ed oltre alla specie animale, secondo lo stesso Autore, avrebbe in ciascuna una influenza non indifferente sul comparire del tessuto cartilagineo l'età dei singoli individui ed il loro stato di nutrizione generale e locale, avendo potuto egli constatare, — ciò che del resto già ai suoi tempi aveva affermato Busch, — che la cartilagine abbonderebbe nei soggetti giovani e ben nutriti, mentre sarebbe molto scarsa nei vecchi e in quelli mal nutriti od in qualsiasi modo debilitati. Nè

---

(1) Kapsammer, *Virch. Arch.* B. 152, p. 157, 1898.

(2) Fujinami, *Ziegler's Beiträge*. 1901. H. 3.

d'altronde, data la medesima specie di animale e la stessa età del soggetto con lo stesso stato di nutrizione, — continua Fujinami, — è possibile sorprendere un rapporto costante come di causa ad effetto fra il movimento e la confricazione fra loro dei due frammenti e la comparsa del tessuto cartilagineo nel callo che li deve cementare, confortato in ciò dal fatto di avere osservato nei topi, nei quali la formazione di cartilagine è abbondante, una tale comparsa sempre tumultuaria ed irregolare, spesso anche maggiore là dove gli agenti meccanici irritanti avevano minor giuoco e viceversa.

Matsuoca (1), tutto affatto recentemente, da una serie di fratture sottocutanee sia dell'avambraccio, sia della gamba, provocate nei colombi per studiare la comparsa della cartilagine nel callo, trae la conclusione che non può essere invocata la mobilità dei frammenti come causa diretta della formazione di cartilagine, pur ammettendo che la mobilità ha bensì un rapporto stretto colla comparsa e col perdurare nel callo del tessuto cartilagineo, nel senso che questo è in minore quantità e scomparisce prima assai là dove sono stati immobilizzati i due monconi con un ben adatto bendaggio ingessato.

D'altro canto Cornil (2) e Coudray in un lavoro pure recentissimo tenderebbero ad escludere qualsivoglia rapporto diretto della cartilagine col saldamento dei due monconi di frattura, avendo riscontrato costantemente in fratture chiuse sia delle coste, sia del radio nei conigli, che i due monconi si ricoprono fino dalle prime quarantotto ore di travature ossee neoformate per proliferazione dello strato profondo del periostio; travature che compaiono più tardivamente (5ª giornata) anche a ridosso della superficie interna della canna ossea ed attraverso i canali di Havers nello spessore della corteccia dell'osso, e finiscono col fondersi le une con le altre dando luogo al callo osseo riuniente i due monconi di frattura. Solo tardivamente e piuttosto lontano

---

(1) Matsuoca, *Zeitschr, f. Chirurg.*, 1903.
(2) Cornil, *V. Cudray, Academ. de Scien.* luglio, 1903.

dalla linea di frattura, fra l'osso di nuova formazione ed il perostio inspessito, tanto sull'uno che sull'altro moncone, comparirebbero nuclei di cartilagine ialina i quali finirebbero per sovrapporsi come un manicotto ai bottoni ossei neoformati, ossificandosi poi alla lor volta più tardi, per rendere così più solido il callo osseo primieramente formatosi.

Per altri Autori invece (Cornil, Ranvier, Rigal e Wignal, Cazin) la comparsa della cartilagine dovrebbe essere messa in rapporto più che altro col genere stesso della frattura.

Avrebbero diffatti costoro osservato che esiste cartilagine nel callo delle fratture suttocutanee, mentre manca sempre quando la frattura dell'osso è accompagnata da lacerazioni delle parti molli e da strappo dei tegumenti, specialmente se complichi ancor più siffatta lesione un processo suppurativo più o meno discreto. Nel qual caso il callo che dovrà in ultimo cementare i due monconi è fin da principio costituito da una abbondante neoproduzione di travature ossee, in massima parte periostea ed è in piccola parte anche endostale.

I medesimi Autori poi, antichi e recenti, che pur sono d'accordo nell'ammettere la costante presenza di cartilagine nel processo di guarigione delle fratture, dissentono poi fra loro sulla origine di tale tessuto cartilagineo. Per gli uni, infatti (Duhamel, Voetsch, Maas, Lebrt, Bidder, Ziegler, Matsuoka, ecc.), la cartilagine si originerebbe esclusivamente dal periostio, mai dal midollo; per gli altri, invece (Virchow, Tizzoni, Bajardi, Muscatello e Damascelli, Fujinami, ecc., ecc.), pure ammettendo una maggior frequenza nell'origine periostale, sarebbe ugualmente certa e provata la origine dal midollo dell'osso.

Data tale disparità di opinioni su siffatto argomento non mi è sembrato del tutto inutile riprenderne lo studio sperimentalmente in una serie metodica di ricerche nelle quali fosse stato possibile di mantenere sempre le stesse le condizioni, dirò così, di ambiente nel quale compivasi l'esperimento. Ad ottenere ciò, in conigli della medesima taglia nutriti sempre allo stesso modo, praticavo in punti omologhi di ossa corrispondenti, a cielo aperto, lesioni differenti di

grado, ma ben determinata ciascuna, suturando subito accuratamente le parti molli divise.

Le ossa prescelte sono state le coste.

Così, mentre da un lato del torace, con una forbice apposita, fratturavo completamente una costa recidendone tutto il periostio, dall'altro nel punto omologo della costa corrispondente, producevo ora una frattura, lasciando però continuo da una parte il periostio in modo da evitare lo spostamento di frammenti, ora invece una semplice intaccatura in modo da non lederne affatto la continuità.

Raccoglievo quindi i pezzi ad intervalli diversi e fissatili in Zenker e decalcificatili nella miscela picro-cloridica ne facevo la inclusione in celloidina, colorando poi le sezioni costantemente con ematossilina ed eosina.

Essendomi accorto ai primi esami microscopici che nelle coste, nelle quali avevo prodotto la sola intaccatura, spesso era avvenuta secondariamente la rottura della costa stessa nel punto nel quale era precisamente stata in parte scontinuata, e d'altronde non potendo escludere affatto, ad ogni modo, una qualunque azione del movimento nel punto della costa dove la intaccatura era stata praticata; ho eseguito — come corollario — una serie di intaccature con una sega sottilissima nella tibia del coniglio, ora penetranti fino nella cavità midollare, ora solo appena affondantisi per un certo tratto nello spessore della corteccia, operando anche quì dai due lati in punti omologhi e provocando tali lesioni in modo che si alternassero quelle di destra con quelle di sinistra.

Sono venuto così ad avere quattro serie di esperimenti corrispondentisi due a due; da un lato cioè: *fratture con accavallamento e fratture senza accavallamento;* dall'altro: *intaccature dell'osso fino alla cavità midollare, ed intaccature dell'osso non penetranti nel cavo midollare.*

L'esame istologico in ciascuna serie è stato praticato a periodi fissi, ed il quadro tracciatone risulta dall'insieme delle osservazioni portate su un determinato numero di esperimenti.

Quando mi è capitato o di non avere trovato regolato a dovere l'esperimento in un dato gruppo di una data serie, o

quando il reperto nel medesimo gruppo della stessa serie variava da caso a caso, allora ho riportato l'esame particolare di ciascuno di questi.

Non riferisco particolarmente le osservazioni fatte in quei casi in cui producevo una intaccatura nelle coste, perchè come ho già accennato, o la costa si fratturava in seguito, ed allora il quadro istologico si avvicinava di troppo a quello delle fratture senza spostamento; o la intaccatura era minima ed allora trovavo presso a poco ciò che ho descritto in modo particolare per la tibia.

Serie 1ª — **Fratture con accavallamento.**

1° Gruppo - dopo 10 giorni (4 esperienze, 3 conigli).

Un forte stravaso occupa tutto quanto il focolaio di frattura, i due monconi costali si sono accavallati fortemente l'uno sull'altro (7-8 mm. in media) e mostrano necrotiche le loro estremità ossee libere.

Sulla faccia mediale di ciascuno di essi si è già iniziata la reazione formativa con produzione di trabecole osteoidi, la quale però cessa a qualche distanza dal margine di frattura verso cui invece si avanza da ogni lato il periostio ispessito e ricco di cellule. Manca una tale reazione osteoide sulla faccia laterale dei monconi, come manca del tutto ogni traccia di tessuto cartilagineo.

2° Gruppo - dopo 15 giorni (4 esperienze, 3 conigli).

I due monconi di frattura molto spostati ed accavallati sono tenuti insieme da robusti fasci di connettivo ricco di cellule, il quale si continua da una parte e dall'altra col periosto molto ispessito.

Le estremità ossee scontinuate si vedono ricoperte su tutta quanta la superficie di accavallamento, in maggiore quantità sul moncone esterno che non sull'interno, da un ricco trabecolato osteoide. Tale neoproduzione ossea bilaterale è separata su

tutta la sua estensione da una larga lista di cartilagine ialina, la quale, molto più abbondante nello spazio fra le parti accavallate dei due monconi, si continua ancora per un certo tratto verso il loro margine libero incappucciandoli (vedi tavola 3, fig. 1).

3° Gruppo - dopo 20 giorni (3 esperienze, 3 conigli).

Trabecole osteoidi avvolgono da ogni parte i due monconi costali i quali nelle loro estremità libere e più lungo le due superfici affacciate l'una verso l'altra per il fatto dell'accavallamento, sono ricoperti da una abbondante massa di travature ossee di nuova formazione. Una grande quantità di tessuto cartilagineo che si continua da una parte in queste. dall'altra nel connettivo periostale separa ancora le due estremità ossee di frattura fra loro.

Solo in un caso, ove pure l'accavallamento era forte, ho trovato reazione osteoide discreta lungo tutta la superficie di accavallamento nel moncone esterno, molto scarsa in corrispondenza del moncone interno, e appena due piccolissimi nodi cartilaginei, uno per lato, alle estremità di monconi di frattura in mezzo ai quali interponevansi grossi fasci di connettivo denso.

4° Gruppo - dopo 25 giorni (4 esperienze, 3 conigli).

Marcato accavallamento dei due monconi costali. Il quantitativo di cartilagine che li avvolge alla loro estremità, e più in corrispondenza delle faccie di accavallamento, è maggiore rispetto al gruppo precedente come più abbondante si mostra nei medesimi tratti la neoproduzione ossea (vedi tavola 3, fig. 2).

5° Gruppo - dopo 30 giorni (4 esperienze, 3 conigli).

Lungo le due superfici di ciascun moncone corrispondentisi nel tratto accavallato, stanno applicati l'uno di contro all'altro due grossi osteofiti, i quali sfumano nel trabeco-

lato osseo che ne avvolge le estremità libere e per un certo tratto anche i margini e tendono ora sempre più ad accostarsi e ad invadere da ogni parte il tessuto cartilagineo il quale, come un largo ed elegante nastro bleu, è teso fra i due monconi a segnare la linea di frattura primitiva e quella del loro successivo accavallamento (vedi tavola 3, fig. 3).

***

Nelle fratture con spostamento adunque la reazione periostale, che non tarda a mostrarsi una volta avvenuta la frattura e si fa tosto attivissima, si traduce, come primo fatto, sull'uno e sull'altro moncone, in una neoproduzione di travature osteoidi che compaiono a ridosso della canna ossea più pronunziate dal lato mediale, un po' lungi dalla linea di frattura, in molto maggior quantità però per tutto quel tratto delle due faccie di ciascun frammento che vengono continuamente a contatto per il fatto dell'accavallamento. Ed è in questo medesimo tratto che fa la sua comparsa poco dopo il tessuto cartilagineo il quale, rappresentato da prima da poche file di cellule applicate le une di contro alle altre sulle superfici affacciate dei due monconi, aumenta ben presto in modo considerevolissimo da una parte e dall'altra, tanto da costituire in ultimo un unico e grosso blocco cartilagineo che colma tutta quanta l'area di accavallamento, mandando tenui propaggini sia lungo le superfici esterne dei frammenti sia anche verso la loro cavità midollare.

Questi due tessuti di nuova formazione — travature osteoidi da un lato, cartilagine ialina dall'altro — già in discreta quantità fino dal 15° giorno e ben distinti, ciascuno aumentano in seguito gradatamente ed in modo molto rapido; ma mentre il secondo si mantiene limitato al focolaio di frattura ed ha la sua più forte esplicazione là dove i due frammenti accavallati si muovono continuamente l'uno sull'altro, il primo invece va estendendosi dal lato periostale da una parte e dall'altra per un bel tratto lungi dal focolaio di frattura e compare anche dal lato encondrale ed in mezzo al midollo osseo fattosi, in vicinanza della linea di frattura, fibroso.

Il tessuto cartilagineo cessa di aumentare circa 25 giorni dopo che la frattura è avvenuta, e già al 30° giorno, mentre si mantiene ancora abbondante nelle parti periferiche del callo, non ne rimane invece che una tenue listerella a dividere fra loro i due grossi osteofiti che si vedono affacciati l'uno di contro all'altro lungo la linea di accavallamento, uno su ciascun moncone, dovuti per la massima parte alla ossificazione encondrale della cartilagine stessa che li ha preceduti.

Serie 2ª — **Fratture senza accavallamento.**

1° Gruppo - dopo 10 giorni (4 esperienze, 3 conigli), ***nessuno spostamento dei frammenti.***

La reazione periostale molto vivace sulla faccia mediale della costa, si traduce in un notevole ispessimento del periostio, quivi solamente intaccato ed in una neoformazione di trabecole osteoidi che si estendono sui due lati per un mezzo cm. circa oltre la linea di frattura, in corrispondenza della quale il tessuto osteoide trapassa insensibilmente in un bel cumulo di cellule cartilaginee divise da poca sostanza omogenea, le quali si perdono presto sui lati dei due monconi e non invadono affatto la linea di frattura occupata in tutto il suo spessore da stravasi e da sostanza necrotica.

Il midollo osseo, in corrispondenza del focolaio di frattura e per un certo tratto, appare come trasformato in un giovane connettivo fibrillare ricco di cellule. In mezzo ad esso, come lungo il margine interno della canna ossea nell'uno e nell'altro moncone, si vedono comparire numerose travature osteoidi. (Vedi tav. 3, fig. 4).

Il periostio sulla faccia laterale, là dove la frattura è avvenuta, è interrotto ed in parte necrotico.

2° Gruppo *a*) - dopo 15 giorni (4 esperienze, 3 conigli). *Alla primitiva intaccatura ha tenuto dietro subito una incrinatura totale della canna ossea.*

La perdita di sostanza è riparata completamente da una abbondante neoproduzione di travature ossee, la quale cessa presto sulla faccia laterale della costa non appena ci si discosti dal luogo dove avvenne la scontinuità dell'osso.

In corrispondenza pure di questa faccia mediale si osservano numerose travature ossee di nuova formazione, le quali invece quivi si continuano per un discreto tratto ai due lati della faccia costale stessa.

Il tessuto cartilagineo, sempre in minima quantità, si vede comparire costantemente ad una certa distanza dalla perdita di sostanza, ed unicamente sulla faccia laterale della costa.

2° Gruppo *b*) - dopo 15 giorni (3 esperienze, 2 conigli). *I due monconi sono leggermente spostati non sono però affatto accavallati.*

Più accentuato sulla faccia laterale che su quella mediale di ciascuno di essi, vedesi un fitto trabecole osteoide che va degradando mano mano che ci si allontana dalla linea di frattura, mentre è abbondante vicino all'estremità libera dei due monconi, dove si continua con due grossi blocchi di tessuto cartilagineo, uno per lato, i quali non arrivano ancora a toccarsi per l'interposizione fra l'uno e l'altro di una abbondante massa di tessuto connettivo fibrillare in diretta continuità col periostio ispessito.

3° Gruppo - dopo 20 giorni (4 esperienze, 3 conigli), *nessuno spostamento dei frammenti.*

La neoproduzione ossea, discreta sulla faccia laterale e nella cavità midollare dei due monconi di frattura, è molto

più abbondante sulla loro faccia mediale; si continua con abbondante tessuto cartilagineo distribuito un po' dappertutto lungo la linea di frattura, sia sulla superficie esterna dei due monconi, sia nell'intervallo fra le loro cavità midollari, come anche intorno a qualche scheggia ossea eventualmente separatasi dal resto della canna costale (vedi tav. 4, fig. 5).

4° Gruppo - dopo 25 giorni (3 esperienze, 2 conigli), *nessuno spostamento di frammenti.*

I due monconi nelle loro estremità sono riuniti da una continua e larga linea di callo cartilagineo che va ossificandosi dalle due parti per ossificazione encondrale.

5° Gruppo - dopo 30 giorni (4 esperienze, 3 conigli) *nessuno spostamento dei frammenti.*

Un esteso trabecolato osseo di nuova formazione che s'intreccia in ogni senso, a cavità molto ampie, orlato da una elegante fila ininterotta di osteblasti, riunisce completamente i due monconi di frattura fra loro.

In mezzo ad esso residuano ancora, uno verso la faccia laterale l'altro verso la faccia mediale della costa, due piccoli cunei a base esterna di cartilagine ialina (v. tav. 4, fig. 6).

* * *

In tutti quanti gli esperimenti di questa seconda serie, nei quali, pur essendo completa fin da principio la frattura della costa non si è però avuto alcuno spostamento dei frammenti, risaltano subito due fatti a riguardo del tessuto cartilagineo, e cioè, la sua relativamente piccola quantità, e la sua distribuzione speciale fino dai primi periodi di riparazione del trauma.

Diffatti, anche prima che siasi iniziata una qualunque reazione neoformativa sulla faccia costale dove il periostio è

stato reciso, già si vede comparire di contro alla linea di frattura stessa, là dove la continuità del periostio è rimasta intatta, un piccolo cumulo di cartilagine ialina la quale aumenta mano a mano che ci si allontana dal giorno in cui la frattura è avvenuta, si insinua lungo la linea di frattura, guadagna anche il cavo midollare di ciascun frammento applicandovisi di contro come un bottone, e si congiunge con quella che viene dal periostio scontinuato della faccia opposta costale, entrato in seguito anche egli in attività proliferativa.

Si ha così in 20ª giornata circa una lista continua e discretamente spessa di cartilagine ialina la quale trapassa dall'una all'altra faccia costale occupando tutta quanta la linea di frattura.

A questo periodo pare si arresti la produzione di tessuto cartilagineo, ed a questa tiene subito dietro ed attivissima la ossificazione encondrale di lui, tanto da aversene in 30ª giornata appena pochi residui nel callo osseo che cementa solidamente i due monconi costali tra loro.

Dal canto suo la neoproduzione di trabecole ossee — più pronta ed abbondante subito dopo avvenuta la frattura — sulla faccia mediale dei due monconi costali là dove il periostio non è stato scontinuato, si estende per un bel tratto su ciascun moncone, come compare più tardi a ridosso della canna ossea sulla faccia laterale delle coste e nella cavità midollare in mezzo al midollo che va trasformandosi, per un certo tratto dal lato della estremità libera dei due frammenti, in un tessuto fibroso ricco di cellule.

Il fitto trabecolato osseo così formatosi per ossificazione diretta periostale ed endostale si fonde presto lungo la linea di frattura con quello di origine encondrale, in modo da aversi in ultimo un manicotto continuo di osso nuovo che trapassa insensibilmente da ogni lato sull'uno e sull'altro moncone, ricostruendo così perfettamente la continuità della costa.

In quei casi invece nei quali alla frattura ha tenuto dietro lo spostamento dei due frammenti, sia pure in grado appena rilevabile, il tessuto cartilagineo è comparso subito in molto maggiore quantità lungo la linea di frattura e, ciò che è più

caratteristico, pure rivestendo da ogni parte le estremità libere di ciascun moncone, ha dimostrato la tendenza spiccata ad ammassarsi sulla loro faccia prossimale, proprio come ho detto avvenire di regola nelle fratture con consecutivo accavallamento dei frammenti.

D'altra parte quando all'intaccatura prodotta nella costa si è aggiunta poco dopo la sua completa incrinatura, allora si è avuto bensì una reazione viva sia per parte del periostio reciso, sia per parte di quello non affatto scontinuato della faccia opposta costale, sia anche per parte dell'endostio; ma tale reazione ha dato costantemente e fin da principio origine a travature osteoidi, e mai a cartilagine, la quale solo lontano dalla linea di intaccatura, in punti limitati, e solo sulla faccia laterale della costa, ho potuto qualche volta ritrovare.

E questo è un fatto costante, come dirò tra breve, nella guarigione delle intaccature nella tibia.

Serie 3ª — **Intaccatura nella tibia fino alla cavità midollare.**

1º Gruppo - dopo 10 giorni (4 esperimenti, 2 conigli).

La continuità del periostio, il quale appare molto ispessito, si è completamente ricostituita là dove è avvenuta la intaccatura.

A 3 o 4 mm. circa da questa, a ridosso della canna ossea tibiale nella sua faccia esterna, si vede comparire un discreto numero di trabecole osteoidi che si estendono, facendosi sempre più numerose, a notevole distanza da una parte e dall'altra, interrotte dal lato prossimale da un nucleo appiattito di cartilagine ialina.

Dal lato della cavità midollare una massa voluminosa di tessuto osteoide a grosse trabecole sta applicato a mo' di cupola, poggiandosi sui lati della canna ossea scontinuata di contro alla intaccatura, e manda in essa travature ossee pure a grosse trabecole le quali si attenuano salendo verso il lato periostale. In molte delle trabecole della neoproduzione ossea interna si vedono residui di cartilagine in via di ossificazione

metaplastica; come vi sono abbondantissimi gli osteoclasti (vedi tav. 4, fig. 7).

Il midollo tutto attorno a tale neoproduzione ossea è in reazione fibrosa.

2° Gruppo - dopo 15 giorni (4 esperimenti, 2 conigli).

Un tessuto connettivo denso, che passa al dissopra della perdita ossea appena insinuandovisi, e che si continua col periostio in attiva proliferazione, divide l'una dell'altra le due masse di osso neoformato le quali, cominciate appena al limite dell'intaccatura stessa, si fanno sempre più voluminose mano mano che ci se ne discosta, per poi a molta distanza tornare di nuovo a decrescere.

Il tessuto cartilagineo assai abbondante è tutto in molta vicinanza dell'intaccatura, e sta applicato di contro alle travature osteoidi fra queste ed il periostio.

La perdita di sostanza portata nella canna tibiale è colmata da trabecole ossee provenienti in parte dalle travature di osso nuovo periostale, in parte dalla massa di tessuto osseo neoformato che costituisce, come nel caso precedente, il callo midollare.

3° Gruppo, dopo 20 giorni (4 esperimenti, 2 conigli).

Il reperto è simile a quello precedente: bene appariscente una marcata riduzione sia del tessuto cartilagineo, sia del trabecolato osseo di nuova formazione periostale, sia, e più, del callo osseo interno (vedi tav. 4, fig. 3).

***

A colmare la perdita di sostanza prodotta nella continuità della canna tibiale con l'intaccatura spinta fino al midollo, concorrono adunque insieme ed il periostio e l'endostio. Ma mentre la reazione endostale è pronta e vivace e si estrinseca con una abbondante travatura osteoide che sta applicata di contro all'intaccatura stessa e vi manda ben presto

gettate di osso nuovo, il periostio invece ricostituitosi nella sua continuità subito dopo il trauma ed inspessitosi ora notevolmente, solo in lontananza risponde dapprima allo stimolo con una neoproduzione di trabecole ossee, le quali poi aumentando gradatamente, si fanno sempre più vicine ai limiti della intaccatura e vi penetrano dentro per ultimo per congiungersi e fondersi con quelle venute dalla cavità midollare.

Di cartilagine se ne riscontra sulla faccia periostale applicata di contro alle trabecole ossee molto lontano dalla intaccatura ancora in 15ª giornata, mentre nel cavo midollare, già al 10° giorno, non ne se ne trovano che pochi residui in via di ossificazione metaplastica.

Serie 4ª — **Intaccatura non interessante il midollo.**

1° Gruppo - dopo 10 giorni (4 esperienze, 2 conigli).

La perdita di sostanza è colmata, in parte, da residui di stravasi, in parte, da un giovane connettivo ricco di cellule il quale si perde al di sopra dell'intaccatura nel periostio che appare in preda ad attiva proliferazione.

Ad una certa distanza dall'intaccatura da una parte e dall'altra, subito al di sotto dello strato osteogenico in proliferazione, si osservano abbondanti trabecole osteoidi insieme a piccoli gruppi di cellule cartilaginee formanti come due rilievi ovalari che si perdono sopra il suo lato distale.

In corrispondenza del luogo dove l'intaccatura è avvenuta, dal lato della cavità midollare, si vede una neoproduzione ossea endostale, ora più ora meno marcata a seconda della maggiore o minore profondità a cui la perdita di sostanza è stata spinta nello spessore della canna tibiale (vedi tav. 4, fig. 8).

Manca del tutto una tale reazione endostale quando l'intaccatura è stata praticata affatto superficialmente.

2° Gruppo - dopo 15 giorni (4 esperimenti, 2 conigli).

Su ciascun lato della tibia in vicinanza della intaccatura si osservano due grossi nodi di tessuto osteoide, i quali degradano rapidamente sul limitare di questa, colmata in tutto il suo spessore da travature ossee neoformate.

All'estremità distale di ciascuno dei nodi osteoidi residua una piccola quantità di cartilagine ialina.

La reazione endostale segue le modalità nel primo gruppo indicate.

3° Gruppo - dopo 20 giorni (4 esperimenti, 2 conigli).

La neoproduzione ossea su tutta quanta la superficie periostale della tibia tanto lontano quanto in immediata vicinanza coll'intaccatura, è costantemente molto ridotta; talora anche manca del tutto.

Quando esiste si continua col ricco trabecolato osseo di nuova formazione che colma sempre tutta quanta la primitiva perdita di sostanza (vedi tav. 4, fig. 9).

La reazione endostale manca quasi sempre; anche quando esiste è scarsissima.

*
* *

In quest'ultima serie le cose procedono anche più semplicemente.

Le due piccole masse di trabecole ossee che si formano rapidamente ai lati della intaccatura e si prolungano per un certo tratto verso il suo lato distale, ben presto si insinuano dentro di lei e vi si sostituiscono ai residui emorragici da cui era prima occupata.

La spugna di osso nuovo che colma così rapidamente la intaccatura, tende poi con eguale rapidità a trasformarsi presto in tessuto osseo compatto.

Sempre ad una certa distanza della intaccatura, fra il periostio ed il trabecolato osseo neoformato è visibile, solo

nei primi giorni, qualche piccolo gruppo di cellule cartilaginee.

Talora è presente, talora manca del tutto la reazione endostale nel punto corrispondente a quello dove l'intaccatura è avvenuta: se esiste, è quasi sempre rappresentata da un modico sollevamento di trabecole ossee neoformate.

*
* *

Ciò che adunque risulta subito dall'insieme dei fatti descritti in ciascuna delle 4 serie di esperimenti ora riferiti, si è il modo speciale di comportarsi del tessuto cartilagineo, e per la sua quantità e per la sua sede, in rapporto colla lesione differente portata artificialmente nella continuità di un medesimo osso.

La cartilagine ialina è infatti in gran quantità, e si estende per un bel tratto da una parte e dall'altra, là dove alla frattura si è aggiunto un rimarchevole accavallamento dei frammenti, mentre è appena in quantità discreta in quei casi in cui è completamente mancato qualsivoglia spostamento dei frammenti.

Ma più della sua quantità, specie nelle fratture con accavallamento, merita di essere presa in particolare considerazione la disposizione speciale che il tessuto cartilagineo assume nel focolaio di frattura.

Fa egli, quasi costantemente, la sua prima comparsa sull'uno e sull'altro moncone in corrispondenza delle due faccie che si corrispondono per il fatto stesso dell'accavallamento, e quivi, pure estendendosi poi verso le estremità libere dei due frammenti e lungo la loro faccia opposta come ad incappucciarli, continua a prodursi in molto maggior quantità e vi rimane in gran copia, finchè non trapassa in tessuto osseo per ossificazione encondrale.

Nè vi ha dubbio, secondo me, che in questi casi una tale disposizione del tessuto cartilagineo debba avere un nesso diretto coll'accavallamento non solo, ma anche e più col movimento continuo e la relativa confricazione di un frammento sull'altro.

A mettere anzi anche più in luce un tal nesso mi pare calzi a capello il reperto di quegli esperimenti della seconda serie nei quali, essendo avvenuto insieme alla frattura, un modico spostamento di ciascun moncone, la cartilagine fattasi più abbondante si disponeva subito in maggior copia là dove i due margini costali rimanevano affacciati l'un contro l'altro e si confricavano continuamente per i movimenti respiratori.

Sta il fatto però, che anche in quei casi, sia nella costa come e più nella tibia, nei quali la continuità dell'osso era solo lesa in piccola parte, ed era quindi per questo fatto stesso esclusa una qualsivoglia azione e del movimento e della confricazione, il tessuto cartilagineo cionostante ha fatto, — assai timidamente se si vuole — la sua comparsa. Vero è che in tutti questi casi la cartilagine non sembra aver avuto un rapporto troppo intimo colla intaccatura, giacchè è sempre comparsa e si è mantenuta ad una certa distanza da questa, e la perdita di sostanza è stata colmata sempre da osso nuovo formatosi direttamente, vuoi per ossificazione periostale, vuoi e più, per ossificazione endostale.

Ad ogni modo, senza punto entrare nelle cause intime, che rimangono ancora del tutto oscure, la quali possono nel periostio favorire ora la comparsa di cartilagine ora quella di trabecole ossee, da tutto l'insieme dei fatti ora esposti mi pare si possa affermare che:

1. *Nel callo delle fratture, pur essendo costante la comparsa della cartilagine, questa è però molto favorita dallo spostamento e più dall'accavallamento dei frammenti;*

2. *Il quantitativo di cartilagine è in diretto rapporto con la mobilità e la confricazione continua di un moncone coll'altro.*

*
* *

Questo modo speciale di comportarsi del tessuto cartilagineo non è senza importanza in pratica: chè anzi mi pare lumeggi assai bene la via che ha da tenere il clinico quando si trovi dinanzi ad una frattura da dover curare.

L'ideale di saldamento fra l'uno e l'altro moncone di una qualsivoglia frattura sarebbe quello dato da un callo primitivamente osseo: in realtà però ciò che preoccupa di più il chirurgo non è la comparsa ed il succedersi nel callo piuttosto della cartilagine che del trabecolato osteoide: ma bensì che questo callo cementante i due monconi sia solido e capace di ricostituire integralmente la continuità dell'osso fratturato.

Ora, se pure è vero che in una frattura — laddove è maggiore la quantità di cartilagine — anche la consolidazione ossea dei frammenti comparirà relativamente più tardi, perchè più lungo sarà il tempo necessario a che la cartilagine si ossifichi, è ugualmente vero però che in questi casi — data la quasi costanza del trapassare in osso nuovo del tessuto cartilagineo — la abbondante quantità di cartilagine dà fin da principio affidamento al chirurgo della formazione di un callo osseo in quantità discreta e quindi di una buona e solida riunione dei monconi fra loro.

Quindi in pratica — corretta la eventuale posizione viziosa dei frammenti — una certa loro mobilità successiva e continuata, mentre sarà in ogni caso utile, perchè darà luogo in ultimo ad un callo osseo molto robusto, diventerà necessaria in tutti quei casi nei quali, vuoi per cause locali, vuoi anche per cause generali indipendenti dal fatto traumatico, ci sia poca tendenza alla neoproduzione formativa, sia da parte del periostio, sia pure da parte del midollo dell'osso.

Spiegazione delle figure

I contorni delle figure sono rilevati con la camera lucida Abbe-Zéiss. Obiettivo 0 oculare 1 Reichert.

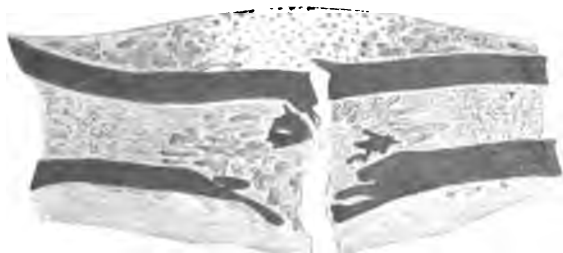


Fig. 1

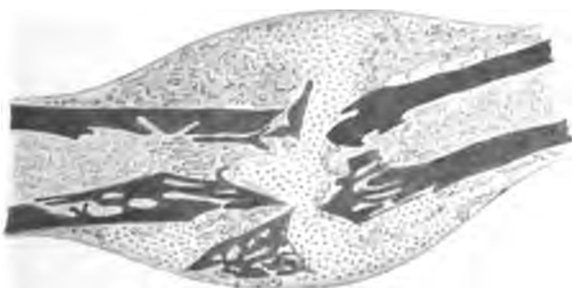


Fig. 2

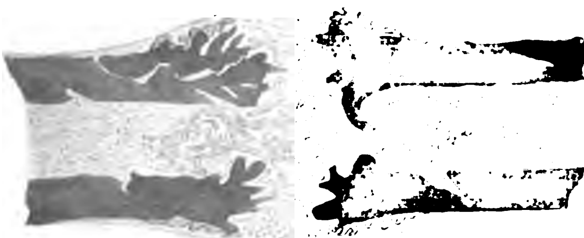


Fig. 3



Fig. 4

Fototipie da C. Angerer & Göschl, Vienna L. Luperini disegn.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 6.

Istituto di Patologia generale della R.ª Università di Torino
(diretto dal Prof. B. Morpurgo).

CONTRIBUTO ALLA QUESTIONE DELLA SPECIFICITÀ DEI CORPI DI NEGRI

Osservazioni sull'avvelenamento da stricnina e sull'infezione tetanica

pel Dott. **Vittorio MARZOCCHI**, *Assistente*

Dopochè il Negri pubblicò nel *Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia* (21) di avere scoperto entro le cellule del sistema nervoso centrale degli animali infetti di rabbia, e specialmente in quelle del Corno d'Ammone, dei particolari corpi colorabili in rosso col metodo di Mann (18), e di non averne mai osservati nelle cellule nervose di animali non rabbiosi, numerosi ricercatori - Volpino (34), Bertarelli (3), Daddi (7), Celli (4), Guarnieri (12), Pace (26), D'Amato (8) - confermarono questo reperto, che cioè tali corpi si trovano sempre negli elementi nervosi degli animali idrofobi, ed esclusivamente in questi.

Non mi consta però che finora, a conforto di quest'ultima asserzione, siano state eseguite ricerche sistematiche sopra animali trattati con veleni o con agenti infettanti capaci di provocare fenomeni del sistema nervoso più o meno simili a quelli che si possono riscontrare nella rabbia.

Mi sembra che tale ricerca sia di non piccola importanza per la risoluzione di due questioni: quella cioè del significato di detti corpi per la diagnosi precoce della rabbia negli ani-

mali sospetti, e quella del rapporto eziologico fra detti corpi e la malattia: rapporto ammesso da Negri nella comunicazione citata, e nelle successive (22-23-24), (tra le quali è da segnalare l'ultima, da cui si rileva che nelle cellule nervose degli uccelli infetti di rabbia il detto Autore trovò i corpi da lui dapprima descritti nei mammiferi), da Pace, Daddi, D'Amato, negato per contro da Schüder (32), Remlinger (30) ed altri.

Per queste ragioni mi parve prezzo dell'opera accingermi allo studio di tale problema, ed ho incominciato a studiare l'avvelenamento stricnico e l'infezione tetanica, che agiscono prevalentemente sul sistema nervoso centrale, e le cui manifestazioni hanno una certa analogia con quelle della rabbia.

Per quanto riguarda la tecnica, dirò che i pezzi di sistema nervoso centrale degli animali uccisi dal veleno o dalla infezione, venivano fissati nel liquido di Zenker, e colorati col metodo di Mann, o coll'ematossilina ferrica secondo Heidenhain, ed in qualche caso anche coll'emallume-eosina e col metodo di Van Gieson. Fissai ancora dei pezzi di sistema nervoso d'alcuni animali in alcool a 96°, colorandone poi le sezioni col bleu di toluidina secondo Lenhossèk.

***

Stricnina. Volendo scostarmi il meno possibile, anche per quanto riguarda la durata della malattia, dalla rabbia, ho cercato d'ottenere un avvelenamento non troppo rapidamente mortale. Scelti perciò tre conigli adulti e robusti, iniettai loro sottocute una o due volte al giorno, una soluzione di nitrato di stricnina, incominciando da una dose uguale alla metà della minima mortale, ed aumentando progressivamente. Uno di questi conigli morì in seconda giornata, gli altri due resistettero al veleno per otto giorni. Da ognuno di questi animali tolsi pezzi di corteccia cerebrale, d'ippocampo, di cervelletto, il bulbo ed il rigonfiamento cervicale del midollo, che fissai in Zenker, e colorai col Mann e l'ematossilina ferrica.

Ad onta che io abbia accuratamente esaminato almeno una cinquantina di sezioni di ciascuna delle parti del sistema nervoso d'ogni coniglio, non mi fu dato, nè coll'un metodo,

nè coll'altro, di vedervi alcunchè, che si rassomigliasse con i corpi descritti dal Negri.

Ho voluto inoltre eseguire qualche indagine sul sistema nervoso di rane avvelenate lentamente con stricnina, per vedere se tale avvelenamento determinasse regolarmente la formazione di certe sfere, che secondo Lenhossèk (17) e Rohde (31), si troverebbero anche normalmente nelle cellule dei gangli intervertebrali della rana, e che per la loro forma e struttura ricordano alcuni dei corpi descritti dal Negri (confr. tav. del lavoro di Rohde). Tali sfere secondo Rohde hanno rapporto con complicati processi di moltiplicazione e e di migrazione dei centrosomi.

Nelle mie ricerche mi sono servito del metodo di fissazione al sublimato e di colorazione con ematossilina ferrica consigliato dal Rohde per mettere in evidenza le sfere, e capace in pari tempo di rivelare i corpi di Negri. Ho anche applicato, a scopo di controllo, il metodo di Mann. Da queste indagini, che ho estese sopratutto ai gangli interverbrali, mi è risultato che nelle rane, da me avvelenate con stricnina, i centrosomi delle cellule gangliari apparivano normali, che non esistevano le sfere descritte da Rohde, e che mancava qualsiasi formazione anche lontanamente paragonabile ai corpi di Negri.

***

Tetano. Per le mie esperienze sul tetano ho usato una coltura in brodo proveniente dal laboratorio del prof. Sclavo, della quale il dott. Ottolenghi cortesemente mi favorì due tubi. Infettai con questa coltura cinque cani giovani (il più vecchio non oltrepassava forse i tre anni), tutti robusti ed in ottimo stato di salute. Poichè generalmente il cane è ritenuto molto resistente all'infezione tetanica, ho creduto opportuno preparare un terreno propizio all'attecchimento dell'infezione col produrre lacerazioni ed emorragie in quella regione, nella quale volevo iniettare la coltura. Essendo poi desiderabile un decorso dell'infezione non troppo rapido, ed il meno che fosse possibile diverso da quello della rabbia, ho scelto come porta d'entrata del germe una regione assai discosta dal sistema

nervoso centrale, cioè la parte profonda della metà della gamba.

I cinque animali ammalarono tutti di tetano. I cani 1°, 2° e 3°, infettati col primo tubo di coltura, presentarono i primi sintomi della malattia dopo sei giorni, e morirono rispettivamente in 7ª, 10ª e 9ª giornata; nel 4° e 5° cane, infettati col secondo tubo, il periodo d'incubazione fu di 2 e 3 giorni e la morte avvenne in 5ª e 9ª giornata. Il quadro clinico fu lo stesso per tutti; si ebbe cioè dapprima rigidità dell'arto inoculato, che si fissò in posizione d'estensione, poi rigidità dei muscoli lombari, più tardi opistono ininterrotto e trisma, a cui ben presto seguiva la morte; soltanto il secondo cane, invece dell'opistotono, presentò la forma più tipica del pleurostotono. Da questi cani, il più presto possibile dopo la morte (pel 1°, 2° e 5° immediatamente, pel 3° e 4°, morti durante la notte, poche ore dopo) venivano tolti pezzi di cervello, presi dalle regioni frontale, parietale, e dall'ippocampo, di cervelletto, del bulbo e del midollo nelle sue varie porzioni cervicale, dorsale e lombare. Volendo fissare questo materiale in modo da poterlo eventualmente utilizzare, oltre che per lo studio della questione dei corpi di Negri, anche per quello delle alterazioni, che l'infezione tetanica induce negli elementi del sistema nervoso centrale, oltre all'usare lo Zenker, usai anche, per i tre ultimi cani, l'alcool a 96° e l'Hermann, e, per il quinto, anche il metodo di Marchi: questi due allo scopo speciale di verificare la natura grassosa di certe granulazioni, delle quali dirò più oltre. Le sezioni dei pezzi fissati in Zenker furono colorati col Mann, col van Gieson, coll'ematossilina ferrica e coll'emallume-eosina; quelle dei pezzi fissati coll'alcool, col bleu di toluidina secondo Lenhossèk.

Non è mia intenzione riassumere quanto finora è stato pubblicato sulle alterazioni delle cellule nervose nel tetano tanto più che nel lavoro di Zinno (36), e nella successiva nota polemica di Pes (29), la letteratura fu già estesamente trattata. Desidero qui soltanto ricordare rapidamente i vari tipi di lesioni descritti dai vari Autori. Debbo però premettere che alcuni di essi, come Courmont, Doyon e

Paviot (5), asseriscono di non avere trovato nei casi da loro esaminati, delle lesioni degne di nota; asserzione questa che non mi pare si possa logicamente combattere, come fa Zinno, attribuendola addirittura a cattiva fissazione del materiale. (v. anche Pes, l. c.). Ciò premesso, ricorderò che, per quanto riguarda la parte acromatica del protoplasma, le alterazioni più comunemente descritte sono: la vacuolizzazione - Beck (2) Pes (28), Babes (1), Nissl (25), Daddi (6), ecc., - l'omogeneizzazione (Pes), la degenerazione del cono da cui si origina il cilindrasse (Beck), la degenerazione ialina (Babes) la fissurazione - Nageotte et Ettlinger (20), De Buck e Demoor (9) - l'ipercolorabilità (Marinesco (19), Zinno (8), e Pechoutre (27) - la necrosi (De Buck e Demoor). Laignel-Lavastine (16) descrisse inoltre un aspetto spugnoso del protoplasma, e Daddi un ingrossamento delle cellule di Purkinje, che assumerebbero un volume anche triplo del normale. Riguardo alle zolle di sostanze cromofila, quasi tutti gli Autori descrissero uno spezzettamento, una irregolarità dei margini, uno stato cribriforme, ed infine, la cromatolisi, che per alcuni è centrale, per altri periferica, per la maggior parte non ha sede determinata. Marinesco e Pechoutre descrivono ancora un disorientamento dei bastoncini di sostanza cromofila.

Più grave è il disaccordo per quanto riguarda il nucleo ed il nucleolo. Per alcuni Autori il nucleo è normale, per altri in alcune regioni è scomparso (Laignel-Lavastine), per altri ancora è impicciolito, atrofico (Nissl, De Buck e Demoor). Zinno ed altri descrivono processi di cariolisi; Goebel (10) la perdita dei contorni. Il nucleolo per alcuni Autori è normale, per altri - Goldscheider e Flatau (11), Sjövall (33) - è ingrossato, per altri ancora increspato, angoloso.

Ricorderò ancora che fu descritto un aumento dello spazio pericellulare (Pechoutre, Goebel) e che per Joukowsky (15) esiste un notevole accumulo di cellule migranti attorno e dentro alle cellule nervose (neuronofagia).

Fra tutte le lesioni descritte, quella che mi parve presentare maggior interesse per le mie ricerche è la degenerazione

ialina descritta da Babes. Io pure potei osservare dei corpi d'aspetto ialino, specialmente nelle sezioni di pezzi fissati collo Zenker. Le porzioni degenerate, che hanno assai spesso una forma rotonda od ovale, si colorano bensì in nero coll'ematossilina ferrica, ed in rosso col van Gieson, ma col Mann assumono costantemente una tinta azzurro cupa, e non lasciano mai scorgere traccie di struttura interna paragonabile a quella dei corpi di Negri.

Nel protoplasma delle cellule del midollo e del bulbo, ho inoltre osservato delle fini granulazioni brillanti, colorate in rosso dal Mann, ed in nero dall'ematossilina ferrica, raggruppate per solito ad un polo della cellula.

Queste granulazioni sono probabilmente le stesse già vedute in un caso di rabbia umana da Bertarelli e Volpino (3), e da loro interpretate come l'espressione d'una lesione cellulare. Volli insistere coi sopra detti metodi, provandoli sopra numerose sezioni delle varie parti di sistema nervoso di tutti i miei cani, e constatai che, mentre coll'ematossilina ferrica dette granulazioni si colorano costantemente in nero, col Mann all'incontro la colorazione rossa è meno costante.

Infatti dette granulazioni appaiono bensì talvolta rosse, ma tal'altra appena rosee, tal'altra ancora assumono il colore azzurro di fondo. Esaminandole poi con vari metodi di fissazione e di colorazione allo scopo di studiarne più da vicino la natura, ho veduto che, nei pezzi fissati collo Zenker, esse appaiono giallo-bruno-pallide quando vengano osservate in sezioni non colorate, o trattate semplicemente coll'emallume; non si differenziano in alcun modo coll'eosina, o col van Gieson. Il Sudan III e lo Scharlach R. che volli provare, sebbene avessi a mia disposizione soltanto delle sezioni di pezzi che avevano subito tutti i passaggi necessari per l'inclusione in paraffina, tingevano questi granuli in un rosso vivo.

Si possono ottenere dei preparati assai dimostrativi colorando le sezioni dapprima coll'emallume, poi con una soluzione alcoolica satura di Sudan III, ed infine, previa lavatura in acqua, con una soluzione diluita di verde luce, montando poi in glicerina.

Il liquido di Hermann ed il metodo di Marchi colorano in nero i granuli in questione: l'alcool a 96° non ne permette una buona conservazione.

Da queste indagini sembrava risultare senz'altro che questi granuli non sono che lipocromi. Ciò posto, volli vedere se la presenza di questi lipocromi in una certa quantità stesse in qualche rapporto colla infezione tetanica, come vuole Hunter (14), e vidi, col controllo del sistema nervoso centrale di due cani normali, l'uno di circa due anni, l'altro vecchio, trattati esattamente cogli stessi metodi, che questi lipocromi possono trovarsi nelle cellule nervose d'animali sani in quantità anche maggiore che in quelle d'animali morti di tetano.

Coi metodi usati nel corso di queste mie ricerche avevo potuto convincermi che il protoplasma cellulare, nella sua parte acromatica, nelle varie porzioni del nevrasse, è assai spesso d'aspetto perfettamente normale. Si nota però talvolta nelle cellule piramidali della corteccia una rarefazione, del protoplasma, e spesso una vacuolizzazione, nelle cellule di Purkinje del cervelletto una rarefazione periferica, non rara del resto neppure nel normale. In varie parti del nevrasse, e specialmente nel midollo e nel cervelletto, il protoplasma d'alcune cellule talora si mostra compatto, ipercolorabile, tal'altra d'aspetto uniformemente granuloso, mentre tutta la cellula è impiccolita, come raggrinzata.

Il nucleo è esso pure assai spesso normale; alcune pieghettature e grinze della membrana non essendo rare neppure nel cane normale di controllo. Tuttavia in tutte le regioni del nevrasse del cane 4° e qua e là anche nei cani 1, 3, 5, ho trovato, tanto nei pezzi fissati collo Zenker che in quelli fissati coll'alcool, uno speciale aspetto del nucleo, che si presentava ridotto ad un ammasso di granuli raccolti attorno al nucleolo, circondati da un alone chiaro: questi granuli si colorano col Mann in azzurro, coll'ematossilina ferrica in nero, col van Gieson in rosso.

Nelle cellule nervose a protoplasma raggrinzato ed ipercolorabile descritte più sopra, il nucleo presenta gli stessi caratteri.

Il nucleolo è sempre di forma perfettamente rotonda. Il suo diametro è talvolta aumentato, in alcuni casi anche in misura notevole, come nel midollo cervicale del cane 5°, ma per lo più questo aumento è scarso o manca affatto.

Quanto poi alle zolle cromofile, esse per lo più nelle cellule della corteccia sono meno ben visibili che nel normale, e talvolta sono affatto scomparse; nelle grandi cellule delle corna anteriori possono essere d'aspetto normale come nel cane 3°, spezzettate ed impallidite come nel 4°, ridotte a granuli sparsi uniformemente per la cellula come nel 5°.

Lo spazio pericellulare era in qualche caso aumentato. Non vidi mai attorno alle cellule nervose l'accumulo di cellule migranti descritto da Joukowsky.

In ultima analisi, potei bensì riscontrare molte delle lesioni descritte dagli Autori, ma di alcune di esse: necrosi, fissurazione, scomparsa del nucleo, raggrinzamento dei nucleoli, neppure il minimo indizio.

Certamente nessuna delle alterazioni da me descritte è caratteristica per l'infezione tetanica, essendo alterazioni simili state descritte anche in alcuni avvelenamenti ed in altre infezioni. Aggiungerò poi, per quanto riguarda il loro complesso nei vari animali, che, mentre da un lato tutti i cani furono sempre inoculati col medesimo ceppo di bacilli, il decorso dell'infezione non fu molto dissimile nei vari casi, e la tecnica usata per la fissazione, inclusione e colorazione del materiale fu sempre rigorosamente la stessa, dall'altro lato il quadro istopatologico fu assai incostante, mostrando notevoli differenze fra un cane e l'altro.

Per queste considerazioni, ed insieme per un confronto fra i risultati miei e quelli dei molti Autori, che s'occuparono dell'argomento, credo di poter affermare che il tetano non dà luogo, come pretende Zinno, a lesioni sempre identiche del sistema nervoso. Che poi le lesioni che si osservano stiano in ogni caso in rapporto col decorso clinico dell' infezione, e precisamente colla violenza dei sintomi e colla durata della malattia, come alcuni Autori credono, non mi ritengo autorizzato ad affermare, almeno per quanto riguarda la sostanza cromofila.

Infatti, mentre nel cane quinto, come ho detto più sopra, tale sostanza era ridotta a fini granuli sparsi uniformemente per la cellula, in questo stesso cane l'infezione presentò sintomi meno violenti, e fu meno rapidamente mortale che non nel cane quarto, in cui tuttavia le lesioni delle zolle di Nissl erano molto meno profonde.



Riassumendo quanto finora ho esposto dirò che:

1° Non mi è mai riuscito di mettere in evidenza nelle cellule del sistema nervoso centrale di animali avvelenati colla stricnina od infettati col bacillo del tetano delle formazioni simili ai corpi di Negri;

2° Le fini granulazioni colorabili in rosso col metodo di Mann, ed in nero coll'ematossilina ferrica nelle cellule del midollo spinale e del bulbo dei cani studiati, non costituiscono uno speciale reperto patologico, e non sono che comuni lipocromi;

3° Le lesioni prodotte dall'infezione tetanica nelle cellule nervose, sono incostanti, di rado generalizzate, e per nulla caratteristiche. Esse non sono sempre proporzionali alla gravità dei sintomi clinici nè alle rapidità del decorso della malattia.



BIBLIOGRAFIA

1. Babes, *Berl. klin. Wochenschrift* 1898.
2. Beck, *Ungar. Arch. f. Med.* 1893.
3. Bertarelli e Volpino, *Rivista di Igiene* e *Sanità pubblica.* Agosto, 1903.
4. Celli, *Atti del 2º Congr. dei Patol. Ital.* Firenze, 1903.
5. Courmont, Doyon e Paviot, *Arch. de Phys.* 1898 e *Journ. de Phys.* 1901.
6. Daddi, *Boll. della Soc. Med. Chir. di Pavia*, 1897.
7. Id., *Riv. crit. di Clin. Med.* 1903.
8. D'Amato, XIII Congr. di Med. crit. a Padova, 1903.
9. De Buck e Demoor, *C. R. de l'Acad. Méd. de Belgique.*
10. Goebel, *Monatsschrift f. Psych. u. Neur.* 1898.
11. Goldscheider u. Flatau, *Fortschritte d. Medizin*, 1897.
12. Guarnieri. *La Clin. Moderna*, 1903.
13. Halban, *Arb. aus d. Neurolog. Instit. der Wiener Universität*, 1900.
14. Hunter, *Brit. Med. Journ*, 1897.
15. Joukowsky, *Ann. de Pasteur*, 1901.
16. Laignel-Lavastine, *Arch. de Méd. exp.*, 1903.
17. Lenhossék, *Arch. f. Mikr. Anat.* 1895.
18. Mann, *Zeitsch. f. wiss, Mikr.* 1894.
19. Marinesco, *C. R. de la Soc. de Biol.* 1896 e *Presse Méd.* 1897.
20. Nageotte et Ettlinger, *Presse Méd.* 1898.
21. Negri, *Boll. delle Soc. Med. Chir. di Pavia.* Marzo, 1903.
22. Id., *Ibid.* Luglio, 1903.
23. Id., *Atti del 2º Congr. dei patol. Italiani.* Firenze, 1903.
24. Id., *Bollett. Soc. Med. Chir. di Pavia.* Gennaio, 1904.
25. Nissl, *Allg. Zeitschr. f. Psych.* 1895 e 1897.

26. Pace. *XIII Congr. di Med. Int.* Padova, 1903.
27. Pechoutre, *C. R. de la Soc. de Biol.* 1898.
28. Pes, *Giorn. delle R. Accad. di Med. di Torino*, 1893.
29. Id., *Il Progresso Medico*, N. 14, 1903.
30. Remlinger, *Ann. de Pasteur*, N. 12, 1903.
31. Rohde, *Zeitschr. f. wiss. Zool.* 75. Bd.
32. Schüder, *Deutsche. med. Woch.* Settembre, 1903.
33. Sjövall, *Jahrb. f. Psych. u. Neurolog.* 1903.
34. Volpino, *Giornale della R. Accad. di Med. di Torino.* Aprile, 1903.
35. Id., *Riv. di Igiene e Sanità pubblica.* Gennaio, 1904.
36. Zinno, *Arch. de Méd. exp.*, 1903. N. 3.



APPENDICE

Nell'intervallo di tempo trascorso fra la consegna del manoscritto e la pubblicazione di questo fascicolo, ebbi l'opportunità di studiare dei pezzi di sistema nervoso centrale di due donne, morte dopo una lunga serie di accessi convulsivi. Nel primo caso si trattava di una epilettica, che già da molti anni soffriva per numerosi e violenti accessi a breve intervallo l'uno dall'altro, ed era morta appunto in seguito ad uno di questi; nel secondo di una giovane sifilitica, morta con una gomma della regione rolandica, che era stata causa, tempo addietro, di attacchi di epilessia Jacksoniana.

Esaminate coi metodi accennati più sopra porzioni di corteccia, del cervelletto e delle regioni cervicale, dorsale e lombare del midollo della prima, e porzioni di corteccia, del Corno d'Ammone, del cervelletto e della gomma della seconda, non ho trovato nulla che potesse essere avvicinato ai corpi descritti dal Negri.

A proposito delle ricerche eseguite sul sistema nervoso dell'epilettica, noterò che, ad onta dell'età relativamente giovane del soggetto (40 anni), nelle cellule delle corna anteriori ed antero-laterali della sostanza grigia del midollo esistevano lipocromi in grandissima quantità e che, in minor misura, se ne trovavano anche nelle cellule piramidali della corteccia cerebrale.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 7.

Laboratorio di Anatomia Patologica della R. Università di Torino
(Professore P. Foà)

RICERCHE SPERIMENTALI SULL'INFIAMMAZIONE INTERSTIZIALE DEL RENE

Egidio MORANDI, *Studente*

I.

Nella seduta del 26 giugno di quest'anno, comunicavo alla Reale Accademia di Medicina i risultati preliminari delle mie ricerche sperimentali sull'infiammazione interstiziale del rene, e dicevo che, esse non essendo ancora in ogni parte compiute, mi riserbavo di darne più ampia descrizione e più rigorosa conferma in un prossimo lavoro.

Tale è la ragione di questa mia nota.

Fine delle mie indagini, cui venni indirizzato per benevolo consiglio del mio maestro, prof. Foà, fu di studiare nel processo inflammatorio interstiziale, provocato ad arte, con un determinato metodo, il comportamento del connettivo neoplastico, per tenere conto speciale di due elementi di esso: della plasmacellula, e della cellula morfologicamente identica al linfocita del circolo, che viene considerata come caratteristica dell'infiltrazione parvicellulare.

In questi ultimi anni, scoperte le plasmacellule, incontrate con singolare costanza come parziali, normali costituenti del focolaio d'infiltrazione parvicellulare, intraveduti per di-

verse ragioni dei rapporti probabili di affinità, esistenti fra le plasmacellule stesse e le altre forme cellulari libere che entrano nella costituzione del neoplasma infiammatorio, venne il bisogno di studiare intimamente il significato di tali rapporti; onde la derivazione della plasmacellula e della cellula dall'aspetto di linfocito, il loro sviluppo, il loro fine, furono argomento di molteplici ricerche e di discussione vivace fra gli istopatologi.

Io ho cercato di studiare con esperienze progressive la storia dello sviluppo del neoplasma infiammatorio, ho veduto di seguire il più possibile attentamente in esso la comparsa, l'evoluzione, il destino dei singoli elementi, e sono venuto per questa via, a risultati che in parte confermano reperti conosciuti, ma che tuttavia non mi paiono indegni di essere riferiti.

Ho condotto le mie ricerche sul rene, rinnovando rigorosamente le esperienze che, alcuni anni or sono, eseguiva il prof. Foà, quando si occupava di studiare l'evoluzione anatomica del processo infiammatorio in tesi generale. Come lui allora, così anch'io mi sono valso di culture di bacillo di Friedländer, a virulenza determinata e presumibilmente costante; queste ho portato col mezzo di infissioni a contatto col parenchima del rene, fatto protrudere momentaneamente attraverso ad un'incisione praticata nella regione lombare di sinistra, dopodichè, riposto l'organo infetto in cavità, suturata la ferita, ho lasciato vivere gli animali periodi di tempo diversi, per poter poi cogliere in diversi periodi di sviluppo il processo infiammatorio svolgentesi nel rene medesimo.

E superfluo aggiungere che bacillo di Friedländer e coniglio, anche nel caso mio, furono scelti, fra altri agenti flogogeni di varia natura, e fra altri animali da esperimento, in virtù della nota resistenza organica di questo all'azione patogena di quello; opportuna resistenza, per cui il bacillo di Friedländer limita la propria attività flogistica nel coniglio all'organo con cui lo si porti a contatto, senza determinare l'insorgenza di fenomeni setticoemici. Il rene poi fu scelto per la facilità con cui esso si presta a maneggi operatori.

Le esperienze di cui dispongo, ammontano a diciassette; il tempo in cui esse si svolsero fu vario e gradualmente progressivo, da uno a quarantadue giorni: la fissazione dei pezzi fu ottenuta prevalentemente coll'alcool onde far seguire le colorazioni specifiche introdotte nella tecnica dall'Unna e dal Pappenheim (bleu policromo, verde di metile e pironina).

Esposte queste brevi considerazioni, di carattere generale, vengo senz'altro, alla descrizione dei risultati ottenuti.

***

Il periodo iniziale, acuto dell'infiammazione, in cui ogni reazione istologica si può dire riassunta nella comparsa di innumerevoli cellule bianche a funzione fagocitaria, richiamate per potere chemiotropico nel focolaio flogistico con lo scopo di depurare l'area infetta, non presenta per me alcuno speciale interesse, perchè, durante lo svolgimento di esso, non si rende palese alcuna reazione istiogena all'irritazione provocata dall' agente flogogeno. E' soltanto più tardi che, spentosi, od almeno attenuatosi l'impulso primitivo, la neoformazione infiammatoria guadagna rapidamente terreno. All'infitrazione leucocitaria si sostituisce quella che si convenne di chiamare parvicellulare, all'antico elemento dotato di funzione differenziata e specifica, ed incapace di provvedere ad una rigenerazione completa ad onta di sforzi e di tentativi isolati, si sostituisce un tessuto di giovane connettivo, ed in questo modo si genera il neoplasma, il vero tessuto di granulazione infiammatorio. In questo si possono osservare diverse sorta di elementi, che, pur variando nei reciproci rapporti numerici, nel senso che ciascuno di essi abbonda più o meno in ogni singola fase evolutiva del neoplasma, hanno questo carattere importante, che essi sono costituenti necessari e costanti della neoformazione infiammatoria, e, come entrano a far parte del giovane tessuto di granulazione, così si incontrano ancora nei tardi periodi dell'evoluzione di essa, quando alla cellula neoformata già si è sostituita la fibra, ed alla granulazione è subentrata la cicatrice.

A scopo descrittivo io divido gli elementi che partecipano

alla costituzione del neoplasma infiammatorio in due categorie; quella degli elementi fissi che formano nel loro insieme l'apparato fondamentale e di sostegno, e quella degli elementi liberi che conservano sempre assoluta indipendenza l'uno dall'altro, che non mandano mai prolungamenti; che stanno insomma fra di loro e con gli altri costituenti del neoplasma, in rapporti di contiguità, e mai di continuità.

1.° Gli elementi fissi sono rappresentati da cellule di connettivo, grandi, più spesso fusiformi, meno spesso poligonali o stellate, riunite a costituire tratti più o meno ampi di reticolo per mezzo di prolungamenti protoplasmatici. Il protoplasma di tali cellule è lasso, granulòso, eritrofilo in quanto si tinge in rosso (non intensissimo) con la pironina (1), il nucleo è molto frequentemente in mitosi e, quando è allo stato di riposo, è scarsamente cromofilo, pallido, vescicoloso. Tale l'impalcatura primitiva del neoplasma, che poi si modifica in progresso di tempo, cosicchè le cellule perdono a poco a poco gli spiccati caratteri di giovinezza che esse posseggono in origine, ed infine cedono il luogo alla fibra che viene via organizzandosi e sostituendosi, in guisa da prevalere sulla cellula stessa e da acquistare assoluto dominio in periodi più avanzati dello sviluppo del neoplasma.

2.° Gli elementi liberi, si presentano sotto diversi aspetti:

a) Cellule rotondeggianti od ovali con protoplasma granulare, lasso, intensamente tingibile con la pironina, fortemente rifrangente la luce, con un nucleo grande, pallido, globoso, fornito di nucleolo, e spesso in movimento cariocinetico. Queste cellule, mi paiono affatto simili a quelle che si descrivono nei centri germinativi degli apparati follicolari linfatici ed alle cosidette pseudoplasmacellule di Hodara.

b) Delle cellule, piccole, rotonde ed a scarso alone protoplasmatico, identiche ai linfociti del circolo.

c) Delle plasmacellule, cioè degli elementi per lo più ovalari, a protoplasma fitto, denso, intensissimamente tingibile

(1) Dico protoplasma eritrofilo, riferendomi esclusivamente al comportamento di esso di fronte alla miscela del Pappenheim.

con la pironina, a nucleo eccentrico, circondato da un alone protoplasmatico più pallido, fornito di abbondanti granulazioni di cromatina, disposta a blocchi prevalentemente alla periferia, ed un piccolo nucleolo al centro.

d) Infine, accanto a residui di elementi andati distrutti, a granuli pigmento liberi od inglobati, dei blocchetti di sostanza eritrofila, priva di nucleo, affatto simile in aspetto a quella del protoplasma plasmacellulare.

Così, in pochi cenni, ho voluto riassumere in senso lato il quadro istologico del focolaio flogistico, di cui determinavo la formazione nel rene, dove naturalmente io ho avuto soltanto per iscopo di considerare il comportamento del neoplasma infiammatorio, trascurando tutte quelle modificazioni, che si connettono strettamente con la morfologia dell'organo studiato, quali sarebbero, per esempio, la comparsa di cilindri, la presenza di molte cellule epiteliali nei canalicoli con nucleo carico di granulazioni cromatiche ed eventualmente in cariocinesi, accennante quindi ad un'attività rigeneratrice comparsa in seno agli elementi medesimi, e così via. Ma, ben più importante di un tale quadro sintetico, è nel caso mio, la descrizione del modo diverso con cui nei diversi periodi i singoli elementi sopra descritti partecipano alla costituzione del neoplasma infiammatorio.

Verso la *quarta giornata*, quando cominciano ad essere meno intensi i fenomeni di fagocitismo e meno ingombra quindi di leucociti polimorfi l'area infetta, si può già osservare un vivo movimento di reazione per parte del connettivo fisso. Le cellule, nel tessuto interstiziale, si tumefanno, il nucleo ingrandisce, prolifera, e genera elementi, di cui ho descritto più sopra i caratteri morfologici, e questi si uniscono fra loro, si appoggiano alle parti fisse limitrofe e ne risultano tratti più o meno estesi, di reticolo assai lasso. I piani di connettivo, che nel rene normale si frammettono, fra gli apparati canalicolari, si trasformano così in larghe strisce di giovane tessuto neoformato, il quale invade gli spazi lasciati liberi dai canalicoli andati distrutti e costituisce l'inizio della neoformazione infiammatoria.

Degli elementi liberi, mentre vanno facendosi meno fre-

quenti che nei primissimi tempi i leucociti polimorfi, cominciano a comparire, specialmente tutto attorno ai vasi sanguigni, abbastanza numerose pseudoplasmacellule, poi degli elementi morfologicamente uguali ai linfociti, qualche tipica plasmacellula, ed infine, qualche raro ed isolato grumo di sostanza eritrofila priva di nucleo.

In questo primo periodo considerato siamo all'inizio dell'attività formativa, mentre, parallela alla scomparsa progressiva dell'infiltrazione leucocitaria s'inizia la progressiva comparsa della infiltrazione così detta parvicellulare.

In *sesta giornata*, questi fatti, si rendono anche maggiormente evidenti. La neoformazione connettivale diventa più regolare, le cellule giovani sono meno grosse, il loro protoplasma più smilzo, meno intensamente eritrofilo, il nucleo più piccolo e pallido. Aumentate in numero sono le pseudoplasmacellule, e così anche le plasmacellule, non numerosissime, ma più uniformemente sparse nel tessuto interstiziale, miste ad abbondanti cellule piccole mononucleari.

In *ottava giornata* il neoplasma infiammatorio comincia ad assumere un aspetto diverso. Le sezioni colorate coi metodi di Hansen e di Van Gieson, dimostrano che la trasformazione del connettivo cellulare lasso in tessuto fibroso è già cominciata. Dovunque è connettivo neoformato ivi domina l'infiltrazione parvicellulare, la quale consta in parte di elementi uguali ai linfociti, in parte di vere e tipiche plasmacellule, qua e là riunite in piccoli accumuli, detti plasmomi, e miste diffusamente dovunque ad elementi pseudoplasmocellulari, tra i quali si notano diverse varietà di struttura cui accennerò più oltre.

Il numero delle plasmacellule raggiunge il maximum nel periodo di tempo, che corre fra la *tredicesima* e la *ventesima giornata*. Nelle sezioni di rene interstiziale di questa età, trattate coi soliti metodi di Unna e di Pappenheim, ciò che colpisce subito a prima vista, è l'enorme accumularsi delle plasmacellule, le quali, si può dire, hanno, come costituenti dell'infiltrazione parvicellulare, acquistato una prevalenza assoluta. È interessante vedere come negli spazi interstiziali, gettate fra il tessuto connettivo neoformato, in

buona parte già reso dalla normale evoluzione fibroso, ma non ancora compatto, si vengano orientando delle formazioni, che ricordano i centri germinativi degli organi linfatici. In esse sono numerosi gli elementi pseudoplasmacellulari, che presentano un aspetto multiforme, essendo alcuni più ricchi di protoplasma, altri meno, alcuni con nucleo vescicolare, pallido, nucleolato, talvolta in cariocinesi, altri invece con nucleo più piccolo, più affine a quello del normale linfocita, cosicchè se ne ritrae l'impressione, che a spese di questi elementi si svolga un processo analogo a quello, che, in determinate condizioni, per opera dei centri germinativi entra in scena negli organi linfatici. Fra le pseudoplasmacellule, e le cellule uguali ai linfociti, si notano delle plasmacellule vere, le quali però, sebbene possano essere indifferentemente disperse in mezzo agli elementi nominati, sono tuttavia in gran copia accumulate in veri plasmomi, quasi alla periferia delle aree di infiltrazione, affini ai centri germinativi. Fra esse occorre di notare delle figure cariocinetiche.

Dispersi nell'area infiltrata si vedono numerosi blocchetti di sostanza che si colora in rosso con la pironina, in modo esattamente uguale al protoplasma delle plasmacellule. Qua e là, dove è maggiormente viva l'infiltrazione plasmacellulare, succede di vedere quasi una deiscenza del nucleo della plasmacellula, dal suo protoplasma, sotto forma di fenditure cuneiformi evidenti nello spessore del protoplasma stesso, attraverso al quale protrude il nucleo, circondato da un sottile alone di protoplasma tinto in rosa pallido, ed avente l'aspetto di linfocito giovane. In questo modo dalla plasmacellula risultano, da una parte delle cellule uguali ai linfociti giovani e dall'altra dei blocchetti di sostanza eritrofila (Foà).

Dopo *un mese*, il processo interstiziale è assolutamente tipico. La neoformazione di connettivo non oltrepassa per lo più il limite segnato dallo strato epiteliale della capsula del Bowmann cosicchè, ritraendosi il tessuto fibroso che ne risulta negli spazi intercapsulari, la cavità glomerulare appare notevolmente ingrandita e dilatata. Disperse fra il connettivo esistono ancora numerose e ben conservate plasmacellule

miste a cellule linfocitoidi che vanno accostandosi allo stato di riposo, che hanno nucleo assai più pallido che non nei periodi precedentemente considerati, e che si distinguono bene dai nuclei delle plasmacellule e da quelli degli elementi linfocitoidi giovani, che conservano la loro evidente e speciale cromatofilia. In questo modo, ancora a lunga distanza di tempo, riesce di notare delle plasmacellule riunite qua e là disordinatamente in plasmomi, oppure adagiate sulle fibrille del connettivo venuto organizzandosi, spesso in cariocinesi od in via di quel processo di trasformazione, che ho sopra descritto.

Riassumendo: Nei primi giorni prevale assolutamente il movimento proliferativo e l'attività delle cellule fisse, poi compaiono gli altri elementi sopradescritti e le plasmacellule, che vanno progressivamente crescendo nei giorni successivi in modo rapido e costante. Già in ottava giornata esse sono numerose specialmente attorno ai vasi sanguigni e prendono parte notevole a costituire l'infiltrazione parvicellulare, riunite in noduli o plasmomi, oppure irregolarmente distribuite nel connettivo. Secondo le mie esperienze, esse crescono ancora rapidamente in numero fino al periodo di tempo, che corre fra la tredicesima e la ventesima giornata, dopodichè pare che esse non aumentino più, ma restino in parte come tali, sia riunite in plasmomi, sia isolate ed adagiate sulle fibre del connettivo che nel frattempo è venuto organizzandosi, ed in parte invece, staccandosi dal nucleo quasi tutto il mantello protoplasmatico, si trasformino in cellule simili ai linfociti, le quali, sebbene non possa escludersi che raggiungano il circolo, tuttavia restano per lo più come ospiti inerti del connettivo neoformato a costituire delle aree di infiltrazione permanenti. Nel focolaio flogistico si possono osservare delle formazioni analoghe ai centri germinativi degli organi linfatici, in cui si notano mutui rapporti genetici, esistenti fra pseudoplasmacellula, cellula d'aspetto linfocitoide, e plasmacellula vera.

CONSIDERAZIONI.

Il comportamento tipico della neoformazione cellulare nell'infiammazione, studiato sperimentalmente da me nel rene, mi suggerisce alcune considerazioni generali sul valore citogenetico degli elementi che costituiscono l'infiltrazione parvicellulare in genere e della plasmacellula (Marschalkò) in ispecie su cui non mi pare inopportuno di fermare in breve l'attenzione. Poichè, se ora gran parte degli Autori, fatta qualche eccezione (Almqvist, Hans Hirschfeld, Wolf ed in parte Ziegler, Maximow, Enderlen e Justi), sono concordi nell'ammettere l'origine istiogena dell'infiltrazione parvicellulare, nel senso, che tutti gli elementi che la compongono traggono la loro origine *in loco*, indipendentemente dalla partecipazione di organi e di apparati speciali, agenti a distanza per mezzo del circolo linfatico o sanguigno, e nel riconoscere un assoluto parallelismo funzionale esistente fra il tessuto di granulazione ed il normale tessuto linfatico, in quanto, da una parte e dall'altra si generano forme cellulari fra loro assolutamente isomorfe ed isocromatiche (Pappenheim) sebbene eterogenetiche, tuttavia meno completo è l'accordo per ciò che concerne l'intima interpetrazione, dei fatti, lo studio dei singoli elementi dell'infiltrazione, considerati nella loro genesi, nel loro significato, nel loro destino.

Noi sappiamo che i concetti più recenti spiegati dal Pappenheim tendono a dimostrare che tutte le forme cellulari libere con nucleo di aspetto particolare (Radkern) tra le quali, naturalmente, dobbiamo comprendere anche la plasmacellula, colle sue note morfologiche e tintoriali caratteristiche (Marschalkò) sono collegate fra loro da rapporti citogenetici, e rappresentano complessivamente forme anaplastiche, sdifferenziate, embrionali, di cellule di connettivo fisso, cui si deve riannodare l'origine comune di esse.

Sappiamo pure che gli studi di Ziegler e di Maximow ammettono la normale esistenza nei connettivi di elementi singolari (cellule simili ai Clasmatociti) donde possono derivare in parte cellule di granulazione, e che Marchand,

appoggiato in parte dalle ricerche embriologiche di Saxer, ritiene che certe cellule avventiziali dei vasi (Angioblasti) siano capaci di produrre cellule leucocitoidi; dimodochè, mentre tutti questi Autori danno al tessuto di granulazione infiammatoria il valore di un vero e proprio tessuto linfoide, neoformato, essi distruggono il concetto che normalmente si ha della plasmacellula, la quale viene considerata come una varietà cellulare indifferente, collegata da rapporti citogenetici con le altre forme rotonde od ovali del neoplasma flogistico di cui essa stessa fa parte, ed a cui anzi il Pappenheim vorrebbe complessivamente estendere il nome generico di plasmacellula, sinonimo per lui di cellula di granulazione.

Ma noi sappiamo anche che a questo modo di considerare l'infiltrazione parvicellulare e la plasmacellula nel loro valore citogenetico e nella loro significazione, si oppone la teoria legata ai nomi di Foà, di Ribbert, ed in un certo senso anche di Enderlen e Iusti. Il fondamento di questa teoria è che la plasmacellula non va considerata come uno stadio indifferente della cellula di granulazione, ma come uno stato speciale, come espressione di un'attività funzionale strettamente legata con una, e con una sola forma cellulare costituente il neoplasma infiammatorio. Questa è la cellula linfocitoide intesa in istretto senso, ossia l'elemento piccolo, monorotondonucleare, povero di protoplasma, identico in breve sotto ogni rapporto al linfocito del circolo, ma di origine istiogena.

Origine istiogena dico, la quale non la collega con cellule fisse di connettivo, dalle quali dipendono soltanto forme che, o sono tosto, oppure sono certo destinate a diventare fisse; non con speciali elementi dei tessuti perivascolari, ma invece con normali e costanti infiltrazioni di cellule linfocitoidi, che, messe pel primo in evidenza dall'Arnold nei connettivi interstiziali e preferibilmente nelle regioni perivascolari di essi come reperto normale in organi determinati, furono poi dal Ribbert considerate come normali e costanti costituenti di ogni connettivo. Quindi il tessuto di granulazione non avrebbe più il significato di una neoformazione, intesa nel più largo senso della parola, ma sarebbe soltanto

più l'espressione di uno stato iperplastico di un normale costituente del connettivo, il quale risponderebbe allo stimolo flogistico, da una parte con la proliferazione delle cellule fisse e dall'altra con la produzione di cellule libere ed inerti passanti per lo stadio di plasmacellule.

Io ho trovato la questione nei termini indicati e mi sono proposto i seguenti quesiti. La plasmacellula è essa uno stadio indifferente, attraverso a cui passa la cellula grande, rotonda, mononucleare, del tessuto di granulazione, nelle sue fasi evolutive (Pappenheim), oppure essa è legata geneticamente con l'elemento avente ogni aspetto di linfocita? (Foà). In quali rapporti citogenetici, stanno fra loro i vari elementi che entrano nella costituzione del neoplasma infiammatorio, quale è la loro natura, quale il loro destino?

Per rispondere ad essi, ho ritenuto opportuno, di condurre qualche ricerca sopra normali organi linfatici (linfoglandule-milze) sottoposti all'azione dei metodi di Unna e di Pappenheim. Poichè, se, pur ammettendosi focolai di origine diversi per gli elementi veri del sistema linfatico propriamente detto e quelli che compaiono in un giovane tessuto di granulazione, è tuttavia cosa sufficientemente dimostrata che esiste un parallelismo morfologico e citogenetico perfetto fra nodo linfatico e granulazione infiammatoria, se isomorfa ed isocromatica alla plasmacellula vera esiste la plasmacellula linfocitaria, ed accanto alla cosidetta pseudoplasmacellula (Hodara) nelle varie sue modalità morfologiche, di protoplasma più o meno abbondante e di nucleo più o meno grande e cromofilo, si trova la cellula rotonda, mononucleare, nelle varie sue fasi, come essa è caratteristica del centro germinativo, ed infine accanto alla cellula linfocitoide, si incontra il linfocito vero; le conoscenze che noi abbiamo intorno all'origine ed all'evoluzione delle cellule cosidette linfatiche, dovevano tornarmi di prezioso sussidio nell'interpretazione dell'origine e dell'evoluzione degli elementi omologhi trovati nel tessuto di granulazione del rene. Quindi ho posto attenzione alla plasmacellula linfocitaria nei suoi rapporti, col centro germinativo da una parte e col linfocita dall'altro.

L'esame delle milze e delle linfoglandule di coniglio, che

sottoposi al mio studio, rivela la presenza di centri germinativi, dove più, dove meno abbondanti e sviluppati e rispondenti alla loro tipica struttura.

Essi, a parte il sistema fondamentale, risultano, in sezioni trattate col metodo del Pappenheim, di cellule, grandi, mononucleate, a protoplasma mediocremente abbondante e granuloso, a nucleo assai grosso, pallido, vescicolare nucleolato, povero di cromatina, corrispondenti alle cosidette pseudoplasmacellule di Hodara (Foà). Queste cellule, procedendo dalla parte centrale a quella periferica del centro germinativo stesso, vanno quasi insensibilmente modificando l'aspetto ora descritto ed accostandosi a quello del comune linfocita in modo tale, che alla periferia risulta un addensamento di veri e proprii linfociti adulti. In tutti i casi però senza eccezione, noi possiamo procedere dal centro alla periferia del nodo germinativo, seguire l'evoluzione progressiva della cellula a protoplasma eritrofilo sino alla sua completa trasformazione in linfocita, senza che riesca di vedere un vero stadio tipico plasmacellulare. Soltanto qua e là, quasi accidentalmente, occorre di vedere qualche rara plasmacellula.

Ben diverso è l'aspetto che presenta il tessuto linfatico nelle parti in cui, come ad esempio nei cordoni midollari, non ci sono i centri germinativi (Koelliker) ma solo dei linfociti che si riproducono. Quivi, accanto a numerosissimi linfociti maturi fittamente tingibili, ricchi di reticolo cromatinico ben evidente, si nota un numero esorbitante di plasmacellule linfocitarie assai spesso in cariocinesi.

Questi fatti lasciano pensare che lo stato di plasmacellula linfocitaria non sia uno stadio indifferente del processo evolutivo che conduce nel centro germinativo alla neoformazione del linfocita da una grande cellula rotonda, mononucleare, primitiva, ma sia piuttosto un momento funzionale del linfocita adulto, che si ingrossa e si arricchisce di protoplasma, sotto lo stimolo di una causa difficile a determinarsi, perchè essa agisce, indipendentemente da ogni lesione, in organi presumibilmente in condizioni fisiologiche.

L'esame dei preparati ottenuti da me, dai reni in cui era in corso il processo infiammatorio interstiziale, confrontato

con quello delle sezioni ricavate dei centri linfatici, mi hanno condotto in questa convinzione cui era giunto già il Foà, che cioè anche la plasmacellula vera sia in rapporto diretto con la cellula linfocitoide del connettivo di cui non rappresenta che un momento funzionale, che la reazione ad uno stimolo, forse rigenerativo, che agisce sul linfocita istioide, lo risveglia, lo fa ingrossare, lo induce a proliferazione con un andamento del tutto analogo a quello che si svolge nella cellula fissa del connettivo eccitata a maggiore attività vitale dallo stimolo stesso. Ipotesi questa emessa del resto già dal Marschalkò il quale voleva però giungere la plasmacellula vera col linfocita vero e non con la cellula linfocitoide del connettivo.

* * *

Come ho detto più sopra, quando una causa flogogena agisce intensamente su un parenchima e vi determina più o meno estesa distruzione, si desta nel parenchima stesso una energia formatrice, cui partecipano in parte gli elementi funzionanti e specifici andati distrutti, ma con grande prevalenza gli elementi del connettivo. Per questo si inizia la neoplasia, e, spentosi il momento acuto della flogosi, caratterizzato dal richiamo di leucociti polimorfi a funzione fagocitaria, entra in scena la reazione istiogena alla causa flogistica e compare il neoplasma infiammatorio.

Non v'ha dubbio che ogni cellula fissa neoformata tragga la sua origine da un'analoga preesistente, entrata in attività generatrice, sotto l'impulso che le venne dallo stimolo. Meno chiara è piuttosto la genesi dell'infiltrazione parvicellulare e meno chiari i rapporti che corrono fra gli elementi liberi che lo costituiscono (cellule leucocitoidi, poliblasti) e che si possono ricondurre ai tre tipi fondamentali altrove descritti: linfociti istiogeni, pseudoplasmacellule, plasmacellule.

Io sono d'avviso che i linfociti istiogeni, che compaiono così numerosi nel focolaio d'infiltrazione infiammatoria, possano formarsi per due meccanesimi diversi. Ammessa l'esistenza in ogni connettivo normale di aree di infiltrazione rappresentate da un numero più o meno grande di cellule

dall'aspetto di linfociti, ospiti o costituenti di quel tessuto (Arnold-Ribbert-Foà), constatata nell'area flogistica la presenza di cellule, analoghe a quelle dei centri germinativi, disposte in determinati periodi, in modo da costituire delle formazioni nodulari alla cui periferia si stipano poi le cellule aventi aspetto di linfocita maturo, pare logica conseguenza ammettere che il fenomeno di produzione delle cellule linfocitoidi in terreno infiammato sia identico a quello che interviene negli apparati linfatici normali, e che i linfociti istiogeni siano, da una parte, il prodotto dell'attività riproduttrice delle cellule linfocitoidi, ospiti o costituenti normali del connettivo, e dall'altra prodotto dell'attività neoformatrice del connettivo stesso e che si manifesta con la comparsa, della cellula leucocitoide, mononucleare del tutto uguale a quella del centro germinativo, e che diciamo pseudoplasmacellula.

Quale sia l'origine di questa certo non saprei dire, nello stesso modo che assai dubbia è l'origine prima della pseudoplasmacellula linfocitaria del centro germinativo. Affermare che essa appartenga a quella categoria di cellule cui il Marchand attribuisce la capacità di produrre forme leucocitoidi e che sono elementi avventiziali (Angioblasti), cui certo corrisponde quella « predestinata ed apposita cellula di connettivo » di cui parlano Enderlen e Justi e Pappenheim ed ancora la primitiva cellula migrante (Wanderzelle) di cui fa menzione il Saxer e la « cellula disposta a guisa di endotelio sulle maglie del reticolo » connettivo neoformato cui descrive il Ribbert, è certo la via che si impone, non sembrando lecito ritenere che ogni varietà di cellula connettiva sia capace di generare forme libere leucocitoidi (Marchand).

Per ciò che riguarda la plasmacellula (Marschalkò) io ritengo, come ho detto, che esso non sia, come vorrebbe il Pappenheim, uno stadio indifferente della cellula di granulazione (pseudoplasmacellula) ma piuttosto una forma cellulare ben definita, legata geneticamente con l'elemento dall'aspetto di linfocita che preesiste sempre alla comparsa di essa e di cui essa rappresenta probabilmente uno stato di destata attività biologica.

Ciò è tanto vero, che le plasmacellule aumentano molto sensibilmente di numero in un periodo dell'infiammazione, relativamente tardo, mentre negli stadi precedenti sonó le cellule dall'aspetto di linfociti e, fino ad un certo punto, anche le pseudoplasmacellule gli elementi che dominano numericamente il campo. Probabilmente, le rare plasmacellule che compaiono precocemente nel focolaio flogistico sono dovute alla reazione degli scarsi elementi linfocitoidi preesistenti sotto forma di infiltrazione normale del connettivo, e le altre, che compaiono poi così numerose più tardi, sono il prodotto dei due processi di riproduzione e di neoproduzione descritti.

Comunque sia, lo stato plasmacellulare non rappresenta che un periodo funzionale della cellula linfocitoide alla cui preesistenza esso è necessariamente legato.

Pochi cenni debbo aggiungere, ora che ho detto della genesi della plasmacellula, intorno al concetto che io mi son fatto del valore funzionale e del destino di essa.

Assegnare e riconoscere un significato funzionale alla plasmacellula è cosa troppa ardua ed incerta perchè si possa enunciare anche soltanto un'ipotesi; questo soltanto posso dire che anch'io, come prima di me Foà, Enderlen e Justi, ed altri, non ho mai veduto nel protoplasma plasmacellulare del pigmento di qualsivoglia natura o dei globuli rossi, onde anch' io ritengo la plasmacellula affatto priva di virtù fagocitaria.

Per ciò che riguarda il suo destino, essa, quando non degenera, perde il suo granoplasma e ne risultano da una parte quei blocchetti di sostanza eritrofila, che io, col Foà, ritengo espressione di un processo involutivo, e dall'altra la cellula linfocitoide adulta del tutto uguale al piccolo linfocita del circolo, oppure essa, senza acquistare mai potere fibroblastico, anzi conservando costantemente il suo carattere di elemento libero (Foà, Enderlen e Justi), si può distendere sulle fibrille del connettivo neoplastico, e restare di questo ospite per tempo indefinito.

Riassumendo:

1.° Le plasmacellule sono costituenti normali e costanti del neoplasma infiammatorio;

2.° Esse rappresentano un momento funzionale della cellula linfocitoide del connettivo;

3.° Esse provengono costantemente da tali cellule linfocitoidi, sia che queste preesistano in loco sotto forma d'infiltrazioni normali di ogni connettivo o di dirette dipendenze di esse, sia che possano prodursi indirettamente dalle cellule analoghe a quelle dei centri germinativi, le quali si incontrano costantemente nei focolai d'infiltrazione (pseudoplasmacellule di Hodara);

4.° Le plasmacellule sono costantemente prive di virtù fagocitaria: esse, come dipendono e derivano da elementi liberi, così non fabbricano mai sostanza intercellulare, ma restano, se non degenerano, per lungo tempo nel focolaio di produzione, o come tali, adagiate sovra fibrille di connettivo, ovvero riunite in plasmomi, od ancora, prive del loro mantello protoplasmatico, sotto forma di elementi del tutto uguali ai piccoli linfociti del circolo;

5.° Le cellule libere del centro linfatico, sono isomorfe ed isocromatiche a quelle del focolaio flogistico; in un luogo come nell'altro, si ha per analoghi meccanesimi la produzione e la riproduzione delle cellule aventi l'aspetto che noi conosciamo come caratteristico del linfocita adulto, alla preesistenza delle quali è necessariamente subordinata la comparsa della forma cellulare avente ogni carattere di plasmacellula.

II.

Un'altra serie di ricerche ho condotto, parallelamente a quelle di cui ho reso conto finora, e furono intese a studiare in quale modo lo stato iperemico di un organo modifichi lo svolgimento anatomico di un processo flogistico, in esso destato.

Per non dire delle vecchie osservazioni di Snellen, fu Morpurgo il primo che attese a ricerche consimili e studiò la diversità di comportamento riguardo alla fisiologica rigenerazione di epiteli, ed alla riparazione di soluzioni di continuo indotte ad arte, nei due padiglioni delle orecchie del coniglio, di cui, uno era in istato di iperemia da paralisi

vasomotoria (recisione del ganglio cervicale superiore di un lato) e l'altro, era in normali condizioni di circolo.

Egli venne a questa conclusione che, se ad un coniglio si estirpa il ganglio simpatico cervicale superiore da un lato, nell'orecchio del medesimo lato i processi di rigenerazione fisiologica sono più manifesti, e quelli di riparazione, in seguito ferite, arrivano più presto e progrediscono più rapidamente, che dalla parte da cui il nervo simpatico è intatto.

Dopo di lui, Penzo e più tardi Bizzozero e Sacerdotti, estesero il campo di osservazione, e stabilirono che la temperatura elevata, in quanto essa determina maggiore ricchezza di circolo nel distretto che ad essa si sottopone, « favorisce negli elementi l'attività formativa già in corso, come quella dei tessuti che già fisiologicamente crescono o quella in essi artificialmente destata (ferite o fratture) », (Penzo) e che, « la temperatura elevata e l'abbondante afflusso sanguigno aumentano l'attività formativa e produttiva di tutti gli elementi nell'animale in via di sviluppo » (Bizzozero e Sacerdotti).

Ora io volli vedere se anche il normale svolgimento del neoplasma flogistico fosse accelerato, o comunque favorito, dallo stato iperemico dell'organo in cui esso si viene svolgendo, e rendermi conto positivo di ciò che l'osservazione empirica insegna ormai da tempo, onde giustifica quelle pratiche terapeutiche che hanno per effetto di iperemizzare la parte sulla quale agiscono (applicazioni calde, impacchi umidi e ad alcool, rivulsivi cutanei) ed a cui la pratica medica ricorre così volentieri per l'influenza benefica che esse esercitano sulla risoluzione dei processi infiammatori. Còmpito agevole a me che avevo seguito l'evoluzione di un determinato processo flogistico in un determinato ambiente, quello di rinnovare le esperienze, destando il medesimo processo, ma in ambiente iperemico, e confrontare i reperti.

Per provocare l'iperemia, dietro consiglio del prof. Foà, sottoposi un certo numero di conigli alla legatura temporanea dell'arteria emulgente.

Lussato il rene sinistro dell'animale, da esperimento all'infuori di una ferita laterale dell'addome, gettavo un laccio

sull'arteria renale e lo lasciavo così ad interrompere il circolo arterioso per un'ora e mezza all'incirca. Trascorso questo tempo, durante il quale il rene veniva con ogni cautela riposto nel cavo addominale, sciolto il laccio infiggevo ripetutamente l'ago di platino infetto con culture di bacillo di Friedländer nel parenchima renale, dopodichè riponevo accuratamente l'organo in cavità e suturavo definitivamente la ferita. Ricorrendo a tale procedimento preliminare io mi mettevo in condizioni, sciolto il laccio, di operare sopra un organo ridotto in istato di iperemia attiva, e ne dico il perchè.

Il periodo di tempo, durante il quale io sospendevo il circolo dell'emulgente, non bastava per sè a destare nel rene uno stato di necrosi vera, ma soltanto dava luogo a lesioni superficiali negli elementi funzionanti di esso (tumefazione, desquamazione, ecc., descritte da Ribbert, Litten, Boccardi e Malerba, Antonelli, Aievoli, Jatta, Ferrarini) associate ad uno stato di considerevole atonia vascolare. Questo perchè la interruzione temporanea del circolo era capace a sospendere o, quanto meno, a diminuire di intensità i processi metabolici dei singoli elementi funzionanti di tutto l'organo, e quindi anche delle fibrocellule muscolari costituenti le parti dei vasi di esso.

Ora, poichè la fisiologia ci insegna che il tono vasale è attività inerente alla cellula muscolare liscia, automaticamente attiva tanto nella costrizione che nella dilatazione, dove tali movimenti dipendono da variazioni nel metabolismo cellulare, cui presiedono i nervi vasali, dotati così di potere regolatore su esso metabolismo (Luciani), è ovvio spiegare come l'azione diretta dello stato ischemico sulla fibro-cellula muscolare della tunica vasale, e forse anche, ponendo mente ad osservazioni recenti (Heger, Spallita e Consiglio), una somma di azioni di natura riflessa siano capaci a determinare uno stato di atonia dei vasi, di facile cedevolezza, e dilatazione delle pareti di essi.

Onde, nel caso mio, ristabilito il circolo sanguigno, è naturale che precedesse uno stato attivamente iperemico del parenchima renale, quindi maggiore energia in esso, perchè maggior copia di sangue vuol dire più ossigeno, vuol dire

più intensi fenomeni di ricambio, vuol dire maggiore attività chimica e biogica dei tessuti iperemici, quindi ancora, dato sopra di essi l'insorgere di un processo infiammatorio, non necrosi, come ottenne Samuel, infiammando organi in istato di permanente anemia, ma, invece, intensa e tumultuosa reazione.

Io non mi occupo di seguire il processo di guarigione delle lesioni renali, ma voglio soltanto considerare il comportamento del connettivo neoplastico, studiando come esso si svolga in ambiente iperemico, anzi per ragioni di brevità dirò senz'altro che lo sviluppo del neoplasma infiammatorio è indubbiamente accelerato dallo stato iperemico del rene in cui esso si svolge.

Verso la quarta giornata, dovunque ha avuto luogo distruzione di sostanza renale propriamente detta, ivi abbonda la neformazione connettivale, la quale risulta da una parte di cellule fusiformi e stellate e dall'altra di elementi liberi rappresentati da estese aree di elementi dall'aspetto di linfociti, da numerose pseudoplasmacellule e da plasmacellule tipiche. L'aspetto dei fibroblasti, che sono smilzi, allungati, stipati fra loro, il comportamento delle cellule libere e la proporzione in cui le tre varietà fondamentali di esse si trovano, fanno sì che il reperto di questo periodo trovi il suo equivalente in quello che si ottiene in reni a circolo integro da sei ad otto giorni dopo iniziata l'infezione.

Verso la settima ed ottava giornata l'evoluzione del connettivo neoplastico è considerevolmente progredita, al tessuto lasso, dato dalle cellule fusiformi o stellate, viene sostituendosi rigogliosamente il connettivo fibroso cicatriziale, e le note caratteristiche della neoformazione infiammatoria cronica acquistano assoluta prevalenza. Abbondantissime le plasmacellule, le pseudoplasmacellule, e le cellule dall'aspetto di linfociti; l'infiltrazione cosidetta parvicellulare assume qua e là l'aspetto tipico del centro germinativo del nodo linfatico. Al reperto di questo periodo si può accostare quello che ho prima descritto, come ottenuto intorno alla tredicesima giornata dal cominciare dell'infiammazione.

Nei periodi seguenti (13-17-20-25-30-40-50-60 giorni) l'evoluzione del neoplasma infiammatorio, segue regolarmente la

sua via, cosicchè, dopo un mese, e tanto più dopo 40-50-60 giorni, si giunge alla comparsa del caratteristico rene grinzo. Voglio ricordare, senza perdermi in descrizioni del tutto inutili, che il processo di neoformazione rispetta per lo più nei miei esemplari, il limite segnato dall'epitelio parietale della capsula del Bowmann, onde, retraendosi il tessuto cicatriziale, ne risulta prevalentemente un'ampia dilatazione dello spazio periglomerulare (ispessimento fibrillare extracapsulare di Goemans). Però, se la sclerosi cicatriziale è un fatto compiuto, ed il processo infiammatorio naturalmente così progredito, esso, tuttavia non si può dire ancora anatomicamente spento: quasi si penserebbe che un blando stimolo, sussistesse a tenere desta l'attività agli elementi. Infatti, se è vero che qua e là dell'infiltrazione parvicellulare pregressa non restano ormai che pochi nuclei pallidi, e difficilmente discernibili, gettati quasi ospiti inerti fra le fibrille del connettivo neoformato, certo è che tale infiltrazione persiste in altre parti dove essa è ancora mediocremente attiva. E dico mediocremente attiva, riferendomi alle conclusioni cui sono venuto nella prima parte di questa nota, perchè delle plasmacellule ce ne sono ancora ed abbastanza abbondanti, ma sono scomparse le forme grandi, mononucleari eritrofili, distinte col nome generico di pseudoplasmacellule.

Confrontando tale reperto con quello ottenuto da reni a circolo integro lasciati in preda al processo infiammatorio per lunga durata di tempo, mi sono convinto che, se differenza di comportamento esiste, essa può sfuggire facilmente, nè certo è paragonabile a quella che colpisce chi esamini contemporaneamente e confronti i risultati che si ottengono determinando col bacillo di Friedländer analoghi processi infiammatori su organi a circolo intatto e su organi secondariamente iperemici, nei periodi iniziali della neoformazione flogistica indotta.

Per questo, sono venuto in tale convinzione, che l'iperemia provocata sperimentalmente in un organo agevoli ed acceleri in esso lo svolgimento della neoformazione infiammatoria, con un'energia che si direbbe più viva in principio, sempre meno intensa in progresso di tempo.

Questa mia conclusione coincide ed in certo qual modo, conferma quelle ottenute prima di me con altri mezzi e con scopi diversi, dalle ricerche ricordate di Snellen, di Morpurgo, di Penzo, di Bizzozero e Sacerdotti.

***

Termino con le parole con cui il prof. Foà chiudeva una sua memoria sull'infiammazione interstiziale: « Il processo neoformativo ha andamento tipico e costante di cui cessa ben presto il primo impulso perchè i bacilli flogogeni dopo due o tre giorni sono scomparsi, ma continua tuttavia il movimento per un periodo. in certo modo proporzionale all'intensità dello stimolo ». E termino con questa che è anche conclusione fondamentale di tutto il mio lavoro, perchè mi pare che da essa scaturisca spontanea un'altra osservazione che non credo inutile esprimere.

Dato un decorso per così dire necessario e fatale di un processo che conduce ai suoi ultimi esiti anche in organi in cui l'eliminazione dell'agente flogogeno, è facile e rapida e che ad essi conduce anche quando si cerchi di indurre speciali e favorevoli condizioni di ambiente, mi pare di vedere che, ogni tentativo, ogni ricorso terapeutico che, distruggendo od agevolando l'eliminazione di un determinato agente patogeno, voglia prevenire le conseguenze necessarie alla flogosi destata da esso, dovrebbe logicamente ed a norma di prove sperimentali ritenersi senz'altro come frustro.

***

Al mio maestro prof. Foà le espressioni della mia più viva e rispettosa riconoscenza.

Agosto 1903.



BIBLIOGRAFIA

Aievoli, *Progresso Medico*, 1890.
J. Almquist, *Virch. Arch.*, Bd. IX, Heft 1. 1902.
Antonelli, *Archivio della Riforma Medica*, 1879.
Arnold, *Virch. Arch.*, Bd. 80.
Baumgarten, *Centralblatt f. Allg. Path. und Path. Anat.* Bd. 1, S. 764.
Benda, *Arch. f. Anat. und Phisiol. Physiol. Abtheilung*, 1896. S. 347.
Bizzozero e Sacerdotti, *Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino.*
Boccardi e Malerba, *Giornale Internazionale per le Scienze Mediche*, 11-12-1887.
Id., *Medicina contemporanea*, N. 6-7-1888.
Ehrlich-Lazarus, « Die Anämie », *Nothnagel Spec. Path. und Therapie.*
Enderlen e Justi, *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, I. Bd. 1901.
Ferrarini, *Il Morgagni*, 1903, n. 10.
Id., *Lo Sperimentale*, VI, 1903.
Foà, *Atti della Reale Acc. delle Scienze di Torino*, Vol. XXXII, 1897.
Id., *Memorie della R. Accademia delle Scienze*, Vol. LII, 1902.
Goemans, *Recueil des travaux du laboratoire Boerhaave*. Leida. 1899.
Hansemann, *Virch. Arch.*, 110.
Heger (Citato da Luciani).
Hirschfeld, *Berl. Klin. Woch.*, Bd. 38, 1901.
Hodara, *Monatshefte für prakt. Dermatologie*, Bd. XXII, 2, 1896.
Jatta, *Archivio per le Scienze Mediche*, III, 1897.
Joannovics, *Zeitschrift für Heilkunde*. Bd. XX, 1899.
Koelliker, Handbuch der Gewebelehre, Bd. III. Leipzig, 1902.
Krompecher, *Ziegler's Beiträge*, Bd. XXIV, 1898.
Langhans, *Virch. Arch.*, Bd. 76.
Litten, *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. I, 1889.
Id., *Med. Centralbl.* maggio, 1878 e febbraio 1880.

Luciani, *Fisiologia dell'uomo*. Milano. 1901.
Marchand, *Der Process der Wundheilung*. Stuttgart, 1901.
Marschalkò, *Arch. f. Dermat. und Syphilis*, Bd. XXX, 1895.
Id., *Centralblatt f. Allg. Path. und Path. Anat.*, Bd. X, 1899.
Maximow, *Ziegler 's Beiträge*. 1904.
Id., id. Suppl., 1902.
Morpurgo, *Archives Italiennes de Biologie*. Tom. 13, Fasc. II, 1890.
Paltauf, *Ergebnisse der Allg. Pathol. Morph.*, ecc. (Lubarsch und Ostertag), Bd. II, 1895.
Pappenheim, *Virch. Arch.*, 165-166.
Id., *Virch. Arch.*, 169.
Ranvier, *Arch. de Physiol.*, 1875.
Id., *Centralblatt f. die med. Wiss.* N. 47-1879.
Ribbert, *Fortschritte der Medizin*, 1888, n. 13.
Id., *Centralblatt f. Allg. Path. und Path. Anat.*, 1890.
Id., *Virch. Arch.*, 150-1877.
Samuel, *Virch. Arch.*, 40.
Saxer, *Merkel-Bonnet Anat. Hefte*. 19-1896.
Schiff, *Recueil des Mémoires Physiologiques*. Lausanne, 1894.
Schlesinger, *Virch. Arch.*, 169.
Snellen (Citato da Morpurgo).
Spallita e Consiglio (Citati da Luciani).
Unna, *Berl. klin. Woch.*, N. 49, 1892.
Ziegler, *Ziegler's Beiträge*, 1902.





ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 8.

Istituto di Patologia generale della Regia Università di Torino
(diretto dal Prof. B. Morpurgo)

ESPERIENZE INTORNO AGLI EFFETTI DELLA LEGATURA DEI VASI DI UN RENE NEL CONIGLIO

(Contributo alla quistione delle autonefrotossine)

per il Dott. **A. DONATI**

Varii Autori hanno osservato che lesioni capaci di indurre la necrosi od una più o meno rapida atrofia del rene, determinano fenomeni morbosi generali ed alterazioni anatomiche dell'altro rene. Queste conseguenze furono riferite al riassorbimento della sostanza renale e considerate come segno di intossicazione con la sostanza stessa, o con anticorpi autocitolitici. Nefedieff osservò che la legatura unilaterale dell'uretere produce negli animali delle modificazioni dei vari organi, richiamanti quelle della nefrite epiteliale dell'uomo ed ammise che le alterazioni indotte nel rene dalla chiusura dell'uretere, rendono possibile la penetrazione in circolo di certe sostanze che si trovano già prima nelle cellule proprie del rene, e che queste sostanze determinano da parte dell'organismo la formazione di una nefrotossina.

Lindemann, producendo alterazioni degli epiteli renali nei cani con introduzione nel circolo di cromato di potassio e di altri veleni, ottenne un siero fortemente nefrotossico per altri cani: questo, secondo l'Autore, conferma l'ipotesi che nel corso di nefriti, il sangue contenga veleni renali.

Bierry ottenne nel cane, risultati identici a quelli che il Nefedieff aveva osservato nel coniglio.

Ascoli e Figari confermarono i risultati del Nefedieff e del Lindemann ammettendo pur essi che le alterazioni di un rene, anche di poca entità, inducono la formazione di una sostanza abnorme del ricambio materiale, nefrolisina, la quale agisce come un potente veleno sull'altro rene.

Castaigne e Rathry, facendo la legatura unilaterale dell'uretere, o dell'arteria di un rene, furono sorpresi dal fatto che gran numero degli animali così operati moriva con dei fenomeni richiamanti quelli dell'uremia. Studiando poi istologicamente i reni non operati, riscontrarono una speciale alterazione degli epiteli dei canalicoli contorti, che chiamarono citolisi protoplasmatica. Quanto all'origine di questa lesione, ritengono che l'epitelio renale disaggregato e riassorbito sia la causa delle alterazioni dell'altro rene, le quali ultime influiscono sullo stato generale, producendo gli accidenti di ordine uremico.

Albarran e Bernard poterono mantenere a lungo in vita numerosi animali operati della legatura dell'uretere e non osservarono mai i fenomeni uremici. In un sol caso, su 4, ebbero a notare lo sviluppo di nefrite epiteliale e la comparsa nel sangue di nefrotossine. Conclusero che la legatura asettica di un uretere non determina lesioni epiteliali nel rene del lato opposto: d'altro canto poi ammettono, che la sostanza renale iniettata nell'organismo agisca bensì come un potente veleno, ma non manifesti alcuna specifica influenza sugli elementi renali.

Anzilotti studiando le modificazioni che subiva un rene dopo la legatura dell'arteria o dell'uretere dell'altro, o dopo la nefrectomia unilaterale, non riconobbe lesioni speciali riferibili ad autonefrolisine, ma avendo trovato alterazioni non meno gravi di quelle del rene nel fegato, suppose che tutto quanto l'organismo subisca l'influenza tossica di sostanze del ricambio materiale e dei prodotti di disintegrazione del rene operato.

In una pubblicazione posteriore l'Autore saggiò il potere tossico dei nucleoproteidi renali di conigli, su questi stessi

animali e sulle cavie e concluse che a questi essenzialmente deve essere attribuita l'azione tossica del materiale renale riassorbito.

Ceconi e Micheli trattarono la questione delle nefrolisine sperimentando con l'allacciatura dell'ilo renale, colla chiusura dell'uretere e coll'introduzione di un rene estirpato nel cavo peritoneale. La prima serie di esperienze fu interrotta per la grande mortalità degli animali operati; dalle altre due non risultarono fatti costanti, per cui gli Autori credettero di dover concludere che il riassorbimento di sostanza renale può determinare la produzione di isonefrolisine, ma non lo fa in modo regolare.

Di fronte all'incertezza che regna nella questione degli effetti del riassorbimento della sostanza di un rene sull'altro rene e su tutto l'organismo, ho intrapreso una serie di esperienze con la legatura dell'arteria e della vena renale all'ilo, per studiare gli effetti dell'operazione sull'altro rene, sopratutto riguardo al processo dell'ipertrofia compensatoria.

Dapprima ho eseguito una serie di operazioni sui conigli per stabilire il fatto fondamentale, se e quanto fossero frequenti i fenomeni morbosi generali e la morte, in seguito a legatura dei vasi di un rene; poichè colla legatura in massa del peduncolo, o dell'uretere, o dell'arteria soltanto, furono dai diversi autori ottenuti effetti molto differenti.

Ho operato 26 conigli adulti e robusti di allacciatura dei vasi dell'ilo col taglio lombare. Di questi, 5 morirono fra il 3° e il 20° giorno spontaneamente, 20 sopravvissero in ottime condizioni e furono sacrificati a periodi distanti dall'operazione, fra il 50° e il 200° giorno. Uno deperì fortemente nelle prime due settimane dopo l'operazione, ma poi via via si riebbe, riacquistò il peso iniziale e fu ucciso al 150° giorno.

Da questi risultati si può desumere che la mortalità dei conigli operati è notevole, ma non tale da far credere alla costante insorgenza di alterazioni tossiche gravi. Per ciò che riguarda l'ipertrofia compensatoria dell'altro rene, riferirò per ora i risultati ottenuti colla pesata dei reni di animali vissuti almeno 50 giorni dopo l'operazione, nei quali si può ritenere che i fatti dell'ipertrofia compensatoria abbiano avuto

completo sviluppo. Ho pesato i reni vuoti di sangue ed a tal fine ho estirpato il rene all'animale vivo, avendo cura di cingere prima l'arteria renale con un laccio e subito dopo di aprire la vena: in tal modo il crampo delle piccole arterie cacciava la massima parte del sangue fuori dalle vene; quindi, staccato l'organo, lo incidevo per lo lungo e lo asciugavo accuratamente con garza. L'esame microscopico di questi reni mi ha rassicurato che lo svuotamento del sangue era stato assai completo. Il peso di questi reni è stato in media di 8-10-11 gr., e risultandomi da varie pesate di reni normali eseguite collo stesso metodo, che in conigli di 1200-1800 gr. il peso medio è di gr. 4,800 - 5,500, si vede come l'aumento sia stato veramente notevole, quale suol riscontrarsi molto tempo dopo la nefrectomia unilaterale.

Stabilito che nei conigli che sopravvivono all'operazione, il processo dell'ipertrofia compensatoria raggiunge uno svolgimento definitivo assai perfetto come in seguito alla nefrectomia unilaterale, ho voluto sulla guida dei preparati microscopici studiare il comportamento del rene non operato, nei primi periodi della legatura dei vasi dell'altro rene, riguardo alle eventuali alterazioni dei suoi costituenti e sopratutto riguardo ai fenomeni dell'iperplasia cellulare compensatoria, che in seguito a nefrectomia unilaterale si iniziano e si svolgono assai presto. Queste indagini mi sembravano di particolare interesse in considerazione del fatto che i fenomeni generali, che possono essere attribuiti alla legatura dei vasi di un rene, si manifestano appunto nella prima quindicina dopo l'operazione.

Per questo studio ho utilizzato i 5 conigli della serie suaccennata, morti fra i 3 e i 20 giorni, che avevano presentato un progressivo deperimento generale, ma che alla autopsia non mostrarono alterazioni particolari imputabili all'atto operatorio. Oltre a ciò ho operato altri 4 conigli e li ho sacrificati dopo breve tempo (10, 15, 20, 22 giorni) per controllare su un materiale raccolto in modo irreprensibile, i reperti degli altri 5 animali. Dirò subito che di questi 4 ultimi conigli, 2, l'uno sacrificato dopo 20 e l'altro dopo 22 giorni erano fortemente e progressivamente deperiti, uno

sacrificato dopo 15, deperì molto sino alla 7ª giornata dopo l'operazione, ma nelle successive andò riacquistando il peso iniziale; l'altro sacrificato dopo 10 giorni non mostrò diminuzione notevole del peso e neppure gravi sintomi generali.

Di tutti questi animali fissai parti del rene in soluzione satura di sublimato, in liquido di Zenker, di Sauer e di Flemming. Dei quattro conigli sacrificati potei pure pesare il rene vuoto di sangue, con la tecnica suesposta. I risultati migliori per l'esame istologico li ottenni dalla fissazione in liquido di Sauer, mentre dei pezzi fissati in liquido di Flemming mi servii con vantaggio esclusivamente per la ricerca delle cariocinesi. Le alterazioni da me riscontrate in questi 9 animali furono tra loro assai simili, variando solo in intensità. Esse consistevano in rigonfiamento e vacuolizzazione degli epiteli dei canalicoli contorti, in certe zone in un vero sfaldamento epiteliale il cui detrito riempiva il lume del tubulo. Nell'apparato glomerulare generalmente non osservai alterazioni, solo qualche volta un essudato coagulabile, che respingeva le anse verso il polo vascolare. Queste lesioni non sono diffuse a tutto l'organo, ma accanto a tubuli gravemente alterati, se ne trovano dei poco lesi o perfettamente normali. Nei conigli che morirono spontaneamente ed in quelli sacrificati durante il periodo di massimo deperimento, queste alterazioni sono più gravi e più generalizzate: notai spesso, in questi casi, cilindri e sangue nell'interno dei canalicoli.

Per la ricerca delle cariocinesi adoperai il metodo iodo-cromico di Bizzozero ed osservai sempre numerose sezioni di due parti differenti del rene. Costantemente notai un numero scarsissimo di cariocinesi degli epiteli renali, nei conigli i quali erano molto diminuiti del loro peso. In un caso anzi (coniglio 20º) morto in 5ª giornata, per quanto abbia passato un numero assai considerevole di sezioni, non riscontrai alcuna mitosi.

Il coniglio 7º invece, il quale dopo essere molto deperito nella prima settimana dopo l'operazione, andò poi migliorando e riacquistò quindi il peso iniziale, ucciso in 15ª giornata mostrò un numero veramente grandissimo di cariocinesi negli epiteli dei tubuli contorti e nei glomeruli. Il rene di questo

animale, che non presentò lesioni microscopiche apprezzabili, vuoto di sangue pesò gr. 6,670, peso che supera già il medio normale in conigli della stessa taglia (Chg. 1,350). Il coniglio 4°, che solo dei miei casi uccisi o morti ad epoche brevi, diminuì poco di peso e non mostrò alterazioni del suo stato generale, all'esame microscopico del rene presentò un numero considerevole di cariocinesi e minime lesioni epiteliali.

Dai dati sovraesposti risulta che la iperplasia compensatoria di un rene dopo la legatura dei vasi dell' altro nei conigli, non si presenta, quando questi deperiscono molto, colla consueta prestezza ed attività come sempre avviene dopo la nefrectomia unilaterale; che inoltre le lesioni degli epiteli secernenti sono più spiccate e diffuse negli animali molto deperiti,

Ci troviamo quindi di fronte a un complesso di fenomeni i quali sono strettamente collegati l'uno coll'altro: deperimento dell'animale, alterazioni piuttosto gravi del rene funzionante e mancanza o lentezza del processo di iperplasia.

Seguendo attentamente il comportamento degli animali più deperiti, avevo osservato come la diminuzione del peso e il dimagrimento avvenissero in modo rapido e progressivo: l'orina estratta varie volte con il cateterismo mi aveva dimostrato frequentemente presenza di albumina e in alcuni casi gravi, reazione acida. Mi aveva inoltre colpito lo stato di torpore in cui trovavansi sin dai primi giorni questi animali, per cui non si curavano neppure della ricerca del cibo distribuito abbondantemente nell'ampia stalla. Supposi quindi che in questi animali venisse a prodursi uno stato di insufficiente nutrizione, il quale non fosse del tutto estraneo alla fenomenologia suddetta: perciò istituii una terza serie di esperienze coll'intento di ridurre al minimo e possibilmente di eliminare questo fatto, ponendo gli animali nelle condizioni più adatte, perchè, nonostante lo stato di apatia, si alimentassero nel miglior modo possibile.

Feci costruire delle piccole gabbie sospese e bene aereate, nelle quali un grosso coniglio potesse esservi appena contenuto e la rastrelliera dell'erba e la mangiatoia del grano fossero ad immediata portata del muso dell'animale in riposo.

In queste gabbie collocai 10 conigli adulti, tra i 1150 e i 2000 grammi e per qualche giorno ne controllai il peso e ne raccolsi ed esaminai le orine. Quindi 5 di essi operai di allacciatura dei vasi all'ilo di un rene e gli altri 5 di nefrectomia unilaterale. Uccisi questi animali a singole coppie; cioè uno nefrectomizzato e l'altro con legatura dei vasi, a 6-8-10-40-150 giorni.

Riassumo qui concisamente i risultati ottenuti.

Coppia uccisa dopo 6 giorni. — Coniglio 1°, peso iniziale Chgr. 1,170, operato di nefrectomia sinistra, sopporta benissimo l'operazione, ucciso in 6ª giornata pesa Chgr. 1,180. Peso del rene sinistro gr. 3,150: peso del rene destro gr. 4,010. L'esame microscopico del rene destro non mostra alterazioni degli epiteli dei canicoli, le cariocinesi sono assai numerose (circa 15 per sezione). La quantità dell' orina fu sempre normale, notansi traccie di albumina soltanto il 2° giorno dopo l'operazione. Quantità dell'urea normale.

Coniglio 2°. Operato di legatura dei vasi all'ilo d'un rene, sopporta benissimo l'operazione: peso iniziale Chgr. 1,150, ucciso in 6ª giornata pesa Chgr. 1,180. Peso del rene funzionante gr. 4,05, All'esame microscopico notasi una leggera essudazione in qualche raro glomerulo: cariocinesi 10 circa per sezione. Normale la quantità dell'orina e dell'urea, lieve albuminuria nei primi 3 giorni dopo l'operazione.

Coppia uccisa dopo 8 giorni. — Coniglio 3°, operato di nefrectomia sinistra, sopporta bene l'operazione: peso iniziale Chgr. 1,510 ucciso in 8ª giornata pesa Chgr. 1,520. Rene sinistro gr. 4,603. Rene destro gr. 5,220. Quantità dell'orina normale, traccie di albumina il 2° giorno dell'operazione, quantità dell'urea normale. Minime alterazioni degli epiteli dei canalicoli contorti; cariocinesi 8-9 circa per sezione.

Coniglio 4°. Operato di legatura dei vasi renali all'ilo, peso iniziale Chgr. 1,300; ucciso in 8ª giornata pesa Chgr. 1,320. Rene funzionante gr. 5,105. Quantità dell'orina e dell'urea normali: traccie di albumina il 2° giorno dopo l'operazione; cariocinesi 10 circa per sezione; alterazioni minime in qualche canalicolo contorto.

Coppia uccisa dopo 10 giorni. — Coniglio 5°, operato di

nefrectomia sinistra, peso iniziale Chgr. 1,780, ucciso dopo 10 giorni pesa Chgr. 1,700. Rene sinistro gr. 5,350, rene destro gr. 6,200. Cariocinesi 7 circa per sezione: nessuna alterazione degli epiteli renali. Quantità dell'orina ridotta alla metà il giorno seguente all'operazione, in 3ª giornata però è già tornata alla norma. Quantità dell'urea sempre normale, albumina in traccie nei 2 giorni seguenti all'operazione.

Coniglio 6º. Operato di legatura dei vasi renali, peso iniziale Chgr. 2,340 ucciso in 10ª giornata pesa Chgr. 2,460: rene funzionante gr. 9,270. All'esame microscopico non si notano alterazioni degli epiteli renali: cariocinesi 6-7 in media per sezione. Quantità dell'orina ridotta alla metà il 2º giorno dell'operazione, albumina in traccie il 3º giorno; ricompare poi, sempre in traccie, il 6º e 7º giorno.

Coppia uccisa dopo 40 giorni. — Coniglio 7º, operato di nefrectomia sinistra, peso iniziale Chgr. 1,690: diminuisce gr. 40 nei 3 giorni susseguenti all'operazione, poi ritorna al peso iniziale e in 40ª giornata raggiunge Chgr. 1,710. Rene sinistro gr. 5,410. Rene destro gr. 7,130. Non si notano alterazioni microscopiche del rene; cariocinesi mancanti. Presenta anuria completa fino al 2º giorno dopo l'operazione: emette quindi 30 cc. di orina, la quale contiene albumina: l'urea è diminuita (gr. 0,5520). In 3ª giornata si raccolgono 70 cc. di orina: essa contiene albumina; la quantità dell'urea è già tornata alla norma (gr. 1,83109). Nei giorni seguenti la funzione orinaria torna ad essere perfettamente normale.

Coniglio 8º. Operato di legatura dei vasi all'ilo di un rene: peso iniziale Chgr. 2,400. Avvengono delle complicazioni settiche che contribuiscono a far diminuire progressivamente di peso l'animale. In 10ª giornata pesa Chgr. 2,130, va poi aumentando e ucciso al 40º giorno raggiunge Chgr. 2,310. Peso del rene funzionante gr. 10,450. Presenta anuria il primo giorno dell'operazione, in 2ª giornata emette cc. 38 di orina: assenza di albumina, quantità dell'urea normale. In 3ª giornata continua l'oliguria, l'urea diminuisce (gr. 0,8568), albumina assente.

In 4ª e 5ª giornata la quantità dell'orina va aumentando, e in 6ª è già tornata al normale. La quantità dell'urea si mantiene normale, l'albumina è sempre assente: l'esame

microscopico del rene non rileva alterazioni degli epiteli: non si notano cariocinesi nelle sezioni esaminate.

Coppia uccisa a 150 giorni. — Coniglio 9°, operato di nefrectomia sinistra, peso iniziale Chgr. 1,990, diminuisce circa 100 gr. di peso nei primi 5 giorni dopo l'atto operativo, ritorna poi al suo stato normale. Ucciso al 150° giorno pesa Chgr. 2,350: peso del rene sinistro gr. 5,555 peso del rene destro gr. 11,520. Quantità dell'orina sempre normale, normale pure la quantità dell'urea e dell'azoto totale, di cui eseguii la ricerca con il metodo Kjeldahl-Argutinski, il 2° e 5° giorno dopo l'operazione: il 3° e 4° notansi traccie di albumina. Esame microscopico: nessuna alterazione degli epiteli; non si notano cariocinesi.

Coniglio 10°. Operato di legatura dei vasi dell'ilo di un rene: peso iniziale Chgr. 1,930: diminuisce 100 gr. i primi 5 giorni dopo l'operazione, poi torna al peso primitivo e in 11ª giornata raggiunge i Chgr. 2. Ucciso al 150° giorno pesa Chgr. 1,850. Rene funzionante gr. 9,520. Quantità dell'orina e dell'urea sempre normali, albumina in traccie il 2° giorno dell'operazione.

La ricerca dell'azoto totale eseguita in 3ª e 4ª giornata mi ha dato cifre normali e in rapporto con l'azoto ureico.

Questa serie di esperienze mi ha dimostrato che ove i conigli si siano mantenuti in buone condizioni di nutrizione, non si può notare differenza nel comportamento di animali ai quali furono allacciati i vasi di un rene e di animali nefrectomizzati da un lato, riguardo alle oscillazioni del peso, alla quantità e qualità dell'orina emessa e alla neoformazione cellulare compensatoria dell'altro rene.

Da queste ricerche risulta:

I - che in seguito alla legatura dei vasi di un rene nel coniglio talvolta succede uno stato di progressivo generale deperimento, che può condurre in breve alla morte;

II - che in tali circostanze si trovano lesioni dell'epitelio renale e ritardo o mancanza della neoformazione cellulare compensatoria nel rene ancora funzionante;

III - che tanto i primi quanto i secondi fenomeni accennati non possono venire in modo assoluto completamente

attribuiti ad una diretta azione del riassorbimento della sostanza del rene necrotico sul rene sano, ma in parte derivano da uno stato di inanizione che subdolamente si inizia e progredisce fatalmente;

IV - tale stato di inanizione è probabilmente dovuto all'apatia nella quale cadono molti dei conigli nel primo periodo dopo l'operazione e può essere ovviata con particolari cautele, che rendano facile un'abbondante alimentazione.



BIBLIOGRAFIA

Néfédieff, *Annales de l'Inst. Pasteur*. T. XV, N. 1.
Lindemann, *Centralblatt f. allg. Path*. XI, p. 308.
Bierry, *Compt. rendus de la Soc. de Biol.* T. LIV, p. 1003.
Ascoli u. Figari, *Berliner klinische ochenschrift*. 1902, N. 24.
Castaigne et Rathry, *Arch. de Mèd. Expèrim. et d'Anat. Path.* Ire série, T. XIV.
Albarran et Bernard, *Arch. de Méd. Expérim. et d'Anat. Path.* Ire série, T. XV.
Anzilotti, *La clinica Moderna*. Anno IX, N. 6.
Id., *La clinica Moderna*. Anno IX, N. 12.
Ceconi e Micheli, *Il Morgagni*, N. 4. 1904.



Istituto d'Anatonomia Patologica della R. Università di Torino

(diretto dal prof. P. Foà)

Della cosidetta "Cistite cistica,,

Dott. **Umberto PARODI**

I principali quesiti che s'impongono a chi studia quella particolare alterazione della mucosa vescicale ed ureterale, che vien detta rispettivamente, cistite ed ureterite cistica, sono i seguenti: Sono le cisti che caratterizzano tale alterazione, vere cisti da ritenzione? O piuttosto, tali cisti si devono riferire alla formazione di zaffi epiteliali, alla presenza di nidi epiteliali, nella sottomucosa?

E nel primo caso, si ha una cisti da ritenzione per saldamento dalle pliche della mucosa, ed occlusione della cripta da tali pliche delimitata, od invece devesi parlare di cisti da ritenzione, per occlusione di vere ghiandole? Esistono o non, vere ghiandole nella mucosa della vescica e dell'uretere?

E nel secondo caso, quale il modo di formazione degli zaffi, e dei nidi epiteliali suaccennati? Quale l'importauza dell'elemento parassitario, nella formazione di tali cisti?

Non sono concordi gli Autori nell'attribuire importanza maggiore o minore all'uno od all'altro dei processi sopraccennati.

Non credo perciò inutile riferire di un caso, osservato in questo Istituto quest'anno, caso, che io devo alla cortesia del prof. Foà, cui io porgo i miei più vivi ringraziamenti. Brevemente dò il reperto necroscopico:

« Nulla al cervello ed alle meningi. Leggero ateroma delle arterie della base. Degenerazione grassa del miocardio. Retrazione ed

ispessimento delle valvole aortiche. Intenso ateroma di tutta l'aorta. Arterio sclerosi periferica. Bronchite ed edema polmonare. Milza di volume normale, con evidente reticolo. Fegato leggermente congesto. Nulla di particolare all'apparato digerente ed al genitale. I reni di volume pressochè normale con leggera riduzione della sostanza corticale, presentano in questa, qualche rara e piccola cisti. Normale la pelvi renale. Gli ureteri di calibro normale in tutto la loro lunghezza. Manca ogni formazione cistica nella mucosa ureterale, che si presenta di colorito normale, senza traccia di alcun processo infiammatorio.

« La vescica contiene poca quantità d'urina, si presenta piuttosto contratta, a pareti di spessore normale. Leggerissimo grado di cistite ».

Attrae particolarmente l'attenzione del settore una grandissima quantità di piccole cisti, del volume medio di un grano di miglio, a contenuto chiaro trasparente. Esse sono sparse in tutto l'ambito della mucosa vescicale; si presentano più numerose nella regione postero superiore della stessa; non sono però limitate esclùsivamente alla regione del trigono; e se ne osservano anche sulla superficie mucosa della parete anteriore della vescica. L'esame istologico di varii pezzi di parete vescicale, tolti dai diversi segmenti della stessa, dimostrò quanto segue: L'epitelio vescicale si presenta in gran parte desquamato per macerazione cadaverica. Nei tratti però in cui è conservato, non si rileva in esso alcun fatto degno di nota. Netti e continui sono i limiti tra epitelio e connettivo sotto epiteliale. In alcuni punti si notano insenature della mucosa più o meno pronunciate, che l'epitelio riveste mantenendo sempre netti i suoi limiti col connettivo; nè mai mi fu dato di osservare alcuno zaffo epiteliale in connessione coll'epitelio di rivestimento, che avesse tendenza a inoltrarsi o si fosse inoltrato nel sottostante connettivo.

Un certo grado di dilatazione e di ripienezza dei vasi, in alcuni punti assai spiccato, ed una irregolare e scarsa infiltrazione parvicellulare, sarebbero i fatti più salienti che si osservano nella sottomucosa, se qua e là in questa, in prossimità dell'epitelio di rivestimento, sempre però da questo visibilmente separati, non si notassero dei nidi epiteliali solidi, costituiti da un epitelio di varia forma e grandezza, determi-

nata dalla compressione che i diversi elementi esercitano l'uno sopra l'altro (V. fig. N. 1 - Oc 3 - Ob 6 Koristka).

Tali nidi epiteliali sono disposti ora in tratti in cui la mucosa non presenta alcuna insenatura, ora invece, nei tratti in cui si notano quelle ripiegature della mucosa, cui più sopra accennavo, o ai lati della cripta, o al fondo di essa, sempre però nettamente separati per netta listerella connettivale dell'epitelio di rivestimento soprastante: La listerella connettivale appare ancora più evidente là dove l'epitelio è desquamato. Gli elementi più centrali di tali nidi epiteliali

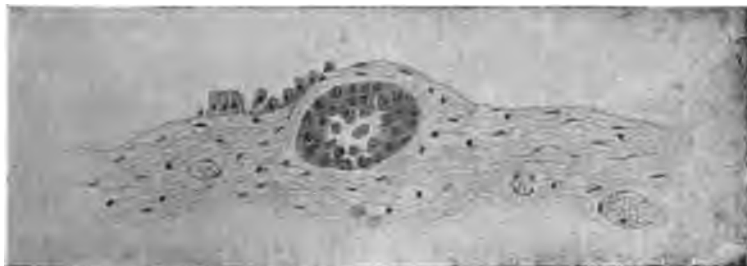


FIGURA N. 1.

si presentano quasi sempre meno colorabili, con una spiccata tendenza alla degenerazione.

In corrispondenza dei nidi, ed in particolare di quelli dei quali gli elementi più centrali sono più degenerati, sì che ne risulta già una cisti piccola primitiva, la benderella connettivale, che li delimita dall'epitelio vescicale di rivestimento appare curvata, con la convessità rivolta verso il cavo vescicale. (V. fig. N. 2 - Oc 3 - Ob 6 Koristka).

Da queste piccole cisti primitive si passa grado grado alle cisti maggiori, evidenti macroscopicamente.

La cavità di queste è occupata in gran parte da un materiale amorfo colorantesi coll'eosina, proveniente dal disfacimento dei primitivi epitelii. Nelle cisti maggiori l'epitelio è ridotto ad un fine esile straterello periferico. Non si osserva

alcuna particolarità degna di nota negli strati muscolari della vescica. Pure l'elemento elastico della parete vescicale si presenta normale.

I fatti che caratterizzano il caso presente sono:

1.° La presenza dei nidi epiteliali nella sottomucosa, la attuale loro assoluta indipendenza dall'epitelio vescicale di rivestimento;

2.° Un grado relativamente leggero di infiammazione recente, tale, che ad essa non si può attribuire nessuna importanza nella istogenesi del processo considerato;

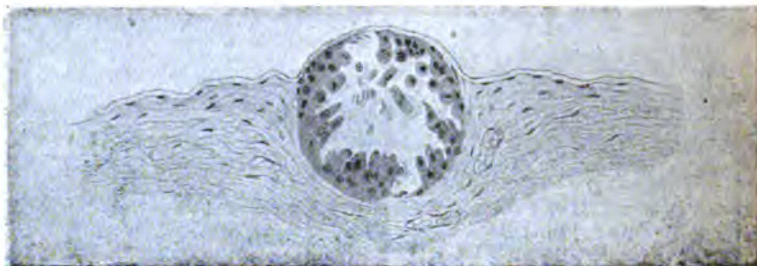


Figura N. 2.

3.° La assenza di qualsiasi fatto che possa indurre ad ammettere un processo flogistico cronico antico;

4.° La assenza di vere, tipiche formazioni ghiandolari, e di zaffi epiteliali adenomatosi;

5.° La diffusione assai grande delle cisti nella mucosa vescicale e la loro assenza negli ureteri.

Che le cisti provengano in questo caso dai nidi epiteliali, i quali corrispondono certamente agli Epithelnester di von Brunn, è cosa che a parer mio non può essere messa in dubbio. Ma rimane oscura nel mio caso la istogenesi di quei nidi, sebbene io abbia, con tagli numerosi e seriati, tentato di riconoscerne l'origine.

Von Brunn, li descrive nei bacinetti renali, negli ureteri, nella vescica di due giustiziati. Pensa che tali informazioni

sieno dovute ad invaginazione dell'epitelio superficiale; che si rendano libere per opera di listerelle connettivali, che delimitando prima ai lati, convergerebbero poi in corrispondenza del punto in cui dall'epitelio di rivestimento si origina l'epiteglio invaginato. Limbeck pure, prima di Von Brunn parla di zaffi epiteliali che dall'epitelio di rivestimento s'inoltrano nel connettivo sottostante, dai quali per rammollimento degli elementi più centrali si origenerebbero le cisti, Aschoff, ritiene che in seguito a processi infiammatorii, non sempre ben dimostrabili, può avvenire una separazione (« Abschnürung ») di masse epiteliali, o per formazione diretta di zaffi epiteliali in profondità, o per formazione di fini ponti connettivali nell'epitelio superficiale. Queste masse epiteliali sarebbero anche secondo Aschoff il punto di partenza delle cisti.

Stoërk riconosce che s'inoltrano dall'epitelio di rivestimento, masse epiteliali in profondità sempre delimitate però dalla membrana basale, dalle quali masse possono per proliferazione formarsene altre, sempre però nettamente delimitate dalla primitiva membrana basale. Si avrebbero perciò formazioni simili a glandole, perchè in tempo più o meno breve si formerebbe in esse un lume il quale si aprirebbe nel cavo vescicale. La formazione di tal lume avverebbe secondo Stoërk in seguito a raccolta di materiale secreto dalle cellule che compongono la formazione suddetta. Un impedito deflusso a tal secreto, sia per mancata formazione di un dutto sia per concomitante processo infiammatorio produttivo, condurrebbe alla formazione di cisti.

Marckwald da uno studio accurato, basato su ricco materiale, ritiene pure che i nidi epiteliali di von Brunn derivino dagli strati profondi dell'epitelio vescicale. Esclude l'importanza eziologica di qualsiasi processo infiammatorio. Ammette che tali nidi si trovino anche nel neonato, riconoscendo però che si possono formare nella vita extrauterina, anzi più in questa che nella vita fetale.

Assai recentemente il Dionisi dallo studio di tre casi, conclude che si tratti di neoformazioni adenomatose infiammatorie, analoghe a quelle che si verificano nella mammella, nella mastite, nel fegato, nei reni, nell'intestino, e che su-

biscono la degenerazione colloide a prevalenza prima nel centro della neoformazione, e poi nelle parti periferiche.

Ed il Barbacci, dallo studio di un caso di ureterite cistica, è indotto a credere che il processo morboso è assai intimamente legato a processi irritativi cronici della mucosa ureterale, e riguarda le cisti come cisti da disfacimento, prendenti il loro punto d'origine dai così detti nidi di Von Brunn. Io non ho potuto colpire in atto la formazione di un nido epiteliale. Riconoscendone l'origine dell'epitelio vescicale superficiale, io sarei propenso a considerarli come formazioni congenite, accostandomi così in parte all'idea di Marckwald. Il processo flogistico in atto nel caso mio è così recente e leggero, e l'assenza di fatti che possano far pensare ad un antico processo flogistico pregresso, è così assoluta, che non si può logicamente supporre che i nidi epiteliali da me osservati sieno eziologicamente riferibili ad un qualsiasi processo flogistico.

Nè, io posso, in base ai miei preparati, ammettere che le cisti da me osservate sieno cisti da ritenzione, chè io non osservai vere ghiandole, in nessun punto della mucosa vescicale esaminata, e mai a me fu possibile colpire in atto la saldatura delle pliche che delimitano le cripte. L'interpretazione di Virchow, di Litten, di Pisenti, del D'Aiutolo, ed in parte anche quella di Limbeck e di Lubarsch non può perciò applicarsi al caso da me descritto.

Concludendo: Nel caso da me osservato, le cisti provengono sicuramente dai nidi epiteliali, posti nella sottomucosa, attualmente indipendenti dall'epitelio di rivestimento della vescica, probabilmente congeniti.

L'osservazione, di cui ho esposto i risultati; non mi permette di discutere alcune altre vedute emesse intorno alla natura delle cisti, da alcuni Autori. Accenno alla natura parassitaria delle stesse, sostenuta da Eve, Silcok, Sutton, Pisenti (in una seconda sua nota) da Clarke, da Kahlden. Accenno pure al caso di Ebstein, secondo il quale le cisti, deriverebbero da disfacimento del tessuto della mucosa vescicale, colpito da processo flogistico.

BIBLIOGRAFIA

Virchow, *Die krankhaften Geschwülste.* Bd. I.

Litten, *Virchow's Archiv.* Bd. 66, p. 139.

Ebstein, *Deutsches Archiv fur Klinische Medizin.* XXXI, p. 63.

Limbeck, *Zeitschrift für Heilkunde.* Bd. VIII.

Eve, *Transactions of the path. Soc. of London.* XL, p. 444.

Silcock, *Transact. of the path. Soc. of London,* XL, p. 175.

D'Aiutolo, *Mem. della R. Accademia delle Scienze Bologna.* X, pag. 209.

Pisenti. *Archivio per le scienze mediche,* 1892.

Id. *Cent. f. allg. Path. und p. A.*. 1893.

Lubarsch, *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. 41.

V. Brunn, *Archiv f. mikr. Anat.*, Bd. 41, 224.

Aschoff, *Virchow's Archiv.* Bd. 138.

Kahlden, *Ueber ureteritis cystica.* Ziegler's Beiträge, 16, p. 562.

Stoerk, *Zur Pathologie der Schleimhaut der harnleitendem Wege.* Ziegler's Beiträge, 26.

Marckwald, *Die Multiple Cistenbldung in den Ureteren und der Harnblase. Sog. Ureteritis cistica.* Münch. medic. Wochenschrift, 1898, N. 33.

Portmann, *Ueber Cistenbildung in den ableitenden Harnwege. Festschrift.* Zürich. 1900.

Delbranco-Ernst, *Cistitis und Ureteritis cistica.* Monatshefte für praktische Dermathologie, Bd. 1897, N. 1.

Rona, *Ueber die ureteritis cistica.* Orvosi-Hetilap, 1900.

Radtke E. *Beitrage zur Kenntniss der Ureteritis cistica.* Inaug. Diss. Königsberg, 1901.

Zuckerhandl Otto, *Ueber die sogenannte Cystitis cystica und über einen Fall von cyst. Papillom.* Monatsberichte für Urologie, 7, 1902.

Dionisi, *Della cistite ed ureterite cistica.* Lo Sperimentale, VI, 1903.

Barbacci, *Della ureterite cistica.* Lo Sperimentale, 1903, VI.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 10.

Laboratorio di Patologia generale dell'Università di Torino
(diretto dal Prof. B. Morpurgo)

Dott. **Ugo LOMBROSO**

SULLA FUNZIONE DEL PANCREAS NELL'ASSORBIMENTO DEL GRASSO

Il pancreas, come si sa, versa nel tubo digerente un secreto alcalino, che scinde i grassi neutri in acidi grassi e glicerina, e trasforma una parte degli acidi grassi in saponi. Il grasso neutro trasformatosi in acido grasso e sapone viene sciolto dalla bile; ed è precisamente solo in questa forma che il grasso, secondo la moderna generale opinione, può essere assorbito dall'organimo.

Date queste premesse; quali conseguenze avrà sull'assorbimento del grasso, la mancanza del secreto pancreatico nel tubo digerente?

Le risposte che dagli studiosi di tale argomento si fecero a questo fondamentale quesito, sono diverse e contradditorie.

Alcuni (Schiff, Frerichs, Pawlow, ed altri) avendo osservato che, anche quando si impediva alla secrezione pancreatica di giungere nell'intestino (sia mediante la legatura del dotto Wirsunghiano, sia mediante la fistola pancreatica permanente, sia mediante iniezioni di paraffina, caustici nei dotti, ecc.), le feci non cambiavano d'aspetto, ed i chiliferi apparivano lattescenti dopo l'ingestione del grasso; affermarono che il grasso veniva bene assorbito, e conclusero

che il pancreas non era necessario nell' assorbimento del grasso.

Altri esperimentatori (Mehring. Minkowski, De Dominicis), verificarono che dopo l'estirpazione completa del pancreas, compare nelle feci una quantità di grasso uguale o pressapoco alla quantità somministrato.

Da queste esperienze alcuni Autori come il Moore, Rockwood, De Dominicis, dedussero che il secreto pancreatico era essenziale per l'assorbimento del grasso, e spiegarono la perdita del grasso nelle feci in quantità uguale alla somministrata, affermando che il grasso non veniva assorbito perchè mancava l'azione lipolitica del secreto pancreatico che sola era sufficiente ed atta a tale scopo.

In base a questo modo di vedere i medesimi Autori misero in dubbio le osservazioni dei precedenti, e le attribuirono o ad errori di tecnica operativa o ad indagine superficiale.

Abelmann (*), che segui appunto l'assorbimento del grasso dopo l'estirpazione del pancreas, verificò che, se un piccolo pezzo di pancreas rimaneva nell'organismo, anche quando esso non versi il suo secreto nell'intestino, riesce possibile un parziale assorbimento del grasso. Per spiegare tale assorbimento, egli emise l'ipotesi che il fermento lipolitico della secrezione di questo residuo di pancreas giungesse nell'intestino per altra via.

Ma tale ipotesi, che si appoggiava sull'analogia coi fenomeni di riassorbimento e di eliminazione per l'intestino della bile dopo la legatura dei dotti biliari, come l'Abelmann stesso riconobbe, attendeva una conferma da appositi studi sperimentali. Tali studi, per quanto mi consta, non vennero finora metodicamente eseguiti (**).

(*) Citato dallo Zoia p. 46, 50, 92, 93. « Contributo allo studio delle dispepsie pel grasso. Note critiche e cliniche sull'assorbimento del grasso », Morgagni, 1899.

In questo pregievole ed accurato lavoro lo studioso troverà una ricchissima bibliografia.

(**) Hêdon in una serie di ricerche sul diabete sperimentale, osservò che, dopo l'iniezione di paraffina nei dotti pancreatici, ed

L'osservazione dell'Abelmann suggerisce l'ipotesi che i fatti su cui si fondavano le due prime teorie intorno all'influenza del pancreas sul riassorbimento del grasso nell'intestino non siano essenzialmente contraddittorie, e che anzi essi possano venir coordinati per una spiegazione più comprensiva della funzione pancreatica nell'assorbimento del grasso, poichè risulta, che riguardo a questa funzione non è lecito di identificare senz'altro gli effetti della sottrazione del succo pancreatico dall'intestino, con quelli dell'estirpazione del pancreas.

***

Per stabilire se effettivamente il pancreas non secernente nell'intestino, aveva un'influenza nell'assorbimento del grasso, io mi sono proposto di seguire la sorte del grasso alimentare anzitutto in casi ai quali legavo i dotti pancreatici e poi nei medesimi dopo aver estirpato il pancreas.

Dirò subito che la previa legatura dei dotti pancreatici è una condizione favorevole perchè i cani soppravvivano per un certo tempo alla spancreatizzazione totale come lo è l'iniezione di paraffina nei dotti praticata da Hêdon.

Per verificare come si compie l'assorbimento del grasso, quando è impedito al secreto pancreatico di giungere nell'intestino, io eseguii dosaggi del grasso nelle feci di dodici cani sottoposti a dieta acconcia, ai quali avevo legato fra due lacci e quindi reciso non solo il dotto pancreatico principale ma pure il secondario.

Riporto qui in succinto il rendiconto di sei esperienze, avvertendo che le altre hanno dato risultati perfettamente corrispondenti.

---

esportazione di una parte del pancreas, le feci non acquistavano l'aspetto caratteristico delle feci grassose, mentre assumevano quest'aspetto non appena veniva esportato tutto il resto del pancreas. Disgraziatamente occupato in altri problemi, l'Autore non potè fornire quei dati che sarebbero stati necessari per trarre su questo argomento delle conclusioni precise.

I. *Cane maschio* (*) - Peso K. 7.800.

1° luglio 1903, ore 15. Legatura e recisione dei due dotti pancreatici durante narcosi cloroformica. Rifiuta il cibo sino al 4 luglio 1903.

Dal 4 all'8 luglio 1903, somministrasi complessivamente nell'alimentazione 104 gr. di grasso (80 gr. di grasso di bove e 24 gr. grasso di latte). Grassi eliminati nelle feci gr. 82 = 78,8 %.

Dall'8 al 12 luglio 1903, somministrasi gr. 104 di grasso (80 gr. grasso di bove, 24 grasso di latte). Grassi eliminati nelle feci gr. 46 = 44,1 %.

Dal 12 al 16 luglio 1903, somministrasi gr. 104 di grasso (80 gr. grasso di bove, 24 grasso di latte), grassi eliminati nelle feci gr. 23 = 22,1 %.

II. *Cane femmina* - Peso K. 7,450.

28 agosto 1903, ore 16. Legatura e recisione dei due dotti pancreatici durante narcosi cloroformica.

Rifiuta il cibo sino al 4 settembre 1903.

Dal 4 al 10 settembre 1903, somministrasi 160 gr. di grasso (150 gr. grasso di bove, 10 gr. grasso del latte). Grassi eliminati nelle feci gr. 25,8 = 15,7 %.

Dal 10 al 14 settembre, somministrasi gr. 80 di grasso (80 gr. grasso bove). Grassi eliminati nelle feci gr. 6,5 = 8,1 %.

III. *Cane femmina* - Peso K. 9,100.

27 gennaio 1904, ore 16. Legatura e recisione dei due dotti pancreatici durante narcosi cloroformica.

Dal 28 gennaio al 7 febbraio 1904, somministrasi gr. 200 grasso (200 gr. grasso bove). Grassi eliminati gr. 48 = 24,2 %.

(*) Questo è l'unico caso nel quale ottenni nei primi giorni dopo la legatura e recisione dei dotti una forte perdita del grasso nelle feci.

Dal 7 al 17 febbraio 1904, somministrasi gr. 200 grasso (200 gr. grasso bove). Grassi emessi nelle feci gr. 20 = 14,5 %.

IV. *Cane femmina* - Peso K. 5,250.

27 gennaio 1904, ore 15. Legatura e recisione dei due dotti pancreatici durante narcosi cloroformica.

Rifiuta il cibo sino al 2 febbraio 1904.

Dal 2 al 7 febbraio 1904, somministrasi gr. 120 grasso (100 gr. grasso bove, 20 gr. grasso di latte). Grasso emesso nelle feci gr. 32,8 = 26,9 %.

V. *Cane femmina* - Peso K. 5,500.

1° aprile 1903. Legatura e recisione dei due dotti pancreatici durante narcosi cloroformica.

Dal 3 al 9 aprile 1903, somministrasi gr. 120 di grasso (120 grasso di bove). Grasso emesso nelle feci gr. 26 = 20,8 %.

VI. *Cane maschio* - K. 10,700.

6 febbraio 1904. Operato di legatura e recisione dei due dotti pancreatici e di fistola intestinale alla Vella.

Dal 11 al 21 febbraio, somministrasi 350 gr. grasso (150 gr. grasso di latte e 200 gr. grasso di bove). Grasso emesso nelle feci gr. 65,4 = 17 %.

Dal 21 al 27 febbraio, grasso somministrato gr. 180 (grasso bove gr. 180). Grasso emesso nelle feci gr. 21,6 = 22 %.

***

I risultati delle mie esperienze concorrono tutti a dimostrare che, anche quando viene impedito al secreto pancreatico di giungere all'intestino mediante la legatura e recisione dei dotti pancreatici, l'assorbimento del grasso si compie in cospicua misura. Esso varia fra il 75 % e 85 % (*) e tende a

(*) Per quanto già fissato da molti studiosi il percentuale dal-

migliorare dopo qualche giorno dell'atto operativo. Questi fatti, mentre ci autorizzano a opporci all'opinione di quegli Autori, i quali considerano la secrezione pancreatica nell'intestino come indispensabile per l'assorbimento del grasso, non dimostrano però ancora che le funzioni del pancreas siano estranee a codesto assorbimento. Allo scopo di verificare l'importanza che ha il pancreas sul ricambio del grasso, anche se è separato dall'intestino, ho eseguito dosaggi del grasso delle feci in cani spancreatizzati vario tempo dopo la legatura e la recisione dei dotti pancreatici.

Le esperienze di spancreatizzazione, delle quali darò conto brevemente, furono eseguite su quei cani con dotti legati dei quali ho più su riferito.

Cane maschio. - Cane N. I.

Dal 1 settembre 1903 al 5 settembre (60-64 giorni dopo la legatura e recisione dei dotti pancreatici). Grassi somministrati grammi 104 (80 gr. grasso di bove, 24 grasso di latte). Grassi emessi nelle feci gr. 15 = 14 %.

5 settembre 1903. Asportazione del pancreas.

Dal 5 settembre all'11 settembre. Grassi somministrati gr. 102 (grasso bove gr. 80, grasso contenuto in carne cavallo gr. 22). Grassi emessi nelle feci gr. 100,5 = 98,6 %.

Cane femmina. - Cane N. III.

Dal 7 febbraio 1904 al 17 febbraio (11-20 giorni dopo legatura e recisione dei due dotti pancreatici) grasso somministrato gr. 200 (solo bove). Grassi emessi nelle feci gr. 29=14,5 %.

18 febbraio 1904. Asportazione del pancreas.

Dal 19 febbraio al 22 febbraio. Grassi somministrati gr. 102 (grasso di bove gr. 80, cavallo gr. 22). Grassi emessi nelle feci grammi 92 = 91,8 %.

---

l'assorbimento del grasso nei cani normali, ho voluto personalmente esaminare l'assorbimento in alcuni dei miei cani prima di operarli e verificai che si compieva in ragione del 93 %, 95 %.

Dal 22 febbraio al 29 febbraio. Grassi somministrati gr. 102 (bove gr. 80, cavallo gr. 22) Grassi emessi nelle feci gr. 101 = 99,7 %.

Cane femmina. - Cane N. V,

Dal 20 maggio 1903 al 26 maggio (50-56 giorni dopo legatura dei dotti pancreatici), grasso alimentare gr. 120 (grasso di bove). Grasso emesso nelle feci gr. 22 = 16 %.

Dal 27 maggio 1903. Asportazione del pancreas.

Dal 28 maggio al 2 giugno, grasso alimentare gr. 133 (grasso di bove, gr. 110, grasso cavallo gr. 33). Grasso emesso nelle feci gr. 151 = 113,5 %.

Risulta dalle mie ricerche che il pancreas con dotti legati continua ad avere un'influenza sull'assorbimento dei grassi.

Infatti, dopo l'asportazione del pancreas già precedentemente operato di legatura e recisione dei dotti, si vede comparire immediatamente nelle feci una quantità di grasso uguale e talvolta superiore (*) alla quantità di grasso somministrato.

***

Poichè la maggioranza dei fisiologi ammette che il grasso per essere assorbito deve essere scisso e reso solubile, il risultato delle sopra esposte ricerche sull'assorbimento del grasso per parte di cani a dotti pancreatici legati ci induce a formulare il seguente quesito:

Quali fattori possono essere invocati a spiegare la scissione dei grassi neutri nel tubo digerente, quando manchi il secreto pancreatico, che, come è noto, ha per essa la più grande efficacia?

Per rispondere a questa domanda ho ricercato se qualche altro secreto (saliva, bile, succo enterico) che ancora si versa

---

(*) Sopra questo fenomeno: « Perdita del grasso nelle feci in quantità superiore alla somministrata ». Vedi più dettagliatamente: « Sulla funzione del pancreas nell'assorbimento ed utilizzazione dei grassi ». *Giornale R. Accademia Medica,* Torino, 1903.

nell'intestino dopo la legatura dei dotti pancreatici potesse sopperire con una sufficiente azione lipolitica, alla mancata azione del succo pancreatico (*).

I risultati delle mie ricerche *sul potere lipolitico della saliva*, se pure non furono del tutto negativi, sono così incerti che non mi permettono di esprimere un qualsivoglia giudizio. In cinque esami *fatti sulla bile* di animali con dotti legati riscontrai due volte solo un lieve potere lipolitico.

Per esaminare la funzione del secreto enterico io praticava anse del Vella in cani coi dotti pancreatici legati e raccoglievo la secrezione che defluiva da quest'ansa, sia durante la digestione, sia in seguito ad iniezione di piccole quantità di pilocarpina, e ponevo in termostato per qualche tempo determinata quantità di tale secreto, mescolata con determinata quantità d'olio di mandorle dolci in presenza di cristalli di timolo. Sempre constatai un potere lipolitico assai debole, sia col secreto raccolto durante la digestione, sia col secreto raccolto in seguito all'iniezione di pilocarpina. Così per esempio:

Cane maschio. - Vedi antecedentemente cani n. I.

Ansa del Vella trentaquattro giorni dopo la legatura dei condotti pancreatici.

2 cc. succo enterico con 5 cc. olio mandorle dolci e timolo dopo 3 ore di termostato a 37 ct. mettono in libertà tanto acido oleico per neutralizzare il quale si richiedono 3,1 cc. di soda 1/10 normale.

Cane femmina. - Vedi antecedentemente n. II.

Ansa del Vella venti giorni dopo la legatura dei dotti pancreatici.

(*) Non mi occupo in questo lavoro dell'azione lipolitica dei microrganismi intestinali poichè, come venne da alcuni Autori (Moore, Rockwood), dimostrato, essa non si esplica nel tubo digerente in modo da rendere solubili i grassi. Del resto altri Autori (Blank) hanno addirittura negata tale funzione lipolitica.

2 cc. succo enterico con 5 cc. olio di mandorle dolci e timolo dopo 3 ore di termostato a 37 ct. mettono in libertà tanto acido oleico per neutralizzare il quale si richiedono 2 cc. di soda 1/11 normale.

Cane maschio. - Vedi antecedentemente n. VI.

Ansa del Vella contemporaneamente alla legatura dei due dotti pancreatici.

2 cc. succo con 5 cc. olio mandorle dolci e timolo dopo tre ore di termostato a 37 ct. mettono in libertà tanto acido oleico per neutralizzare il quale si richiedono 1,6 cc. soda 1/10 normale.

Da queste ricerche risulta dunque che nel tubo digerente dei cani, coi dotti pancreatici legati, esiste costantemente una lieve azione lipolitica dovuta al succo enterico.

Quest'azione lipolitica è però di troppo più debole di quella pancreatica normale, perchè si possa con essa senz'altro giustificare il cospicuo assorbimento di grasso che si ha sempre dopo la legatura dei dotti pancreatici.

Data la osservazione che il succo enterico dei cani con dotti legati è, per quanto in lieve grado, lipolitico, sorgeva naturale la questione, se questo potere lipolitico non fosse dovuto all'eliminazione di sostanze messe in circolo dal pancreas segregato dall'intestino, come vorrebbe la accennata ipotesi di Abelmann.

A risolvere questo quesito ho potuto contribuire, approfittando della fortunata circostanza di avere mantenuto in vita per qualche tempo un cane con ansa del Vella spancreatizzato, dopo la legatura dei dotti.

Da questo animale ho tratto il succo enterico dell'ansa del Vella prima e dopo la spancreatizzazione ed ho verificato che il potere lipolitico nella seconda prova non era di certo minore da quello trovato nella prima. Così che mi sembra che questo esperimento escluda che il potere lipolitico che io ho trovato

nel succo enterico dei cani con dotti legati stia in rapporto con la presenza del pancreas nell'organismo.

Riassumendo in breve i risultati che emergono dalle mie esperienze posso concludere che:

I. La legatura dei dotti pancreatici ha un effetto molto diverso dalla spancreatizzazione sull'assorbimento del grasso alimentare;

II. La legatura dei dotti consente un assorbimento di grasso non molto inferiore a quello medio normale;

III. La spancreatizzazione dopo la legatura dei dotti fa comparire nelle feci una quantità di grasso eguale a quella introdotta;

IV. Il succo enterico dei cani con dotti legati è lievemente lipolitico;

V. Il succo enterico di cani spancreatizzati dopo la legatura dei dotti è pure lievemente lipolitico.

Dal complesso di queste conclusioni emerge il fatto importante che il pancreas indipendentemente dalla sua secrezione nell'intestino, determina nell'organismo delle particolari condizioni, per cui il grasso viene in quantità cospicua assorbito, ad onta di una lipolisi intestinale assai lieve; mentre per converso risulta che la mancanza del pancreas fa ricomparire nelle feci una quantità di grasso pari a quella introdotta, sebbene nell'intestino persista, come dopo la legatura dei dotti, un certo potere di lipolisi. (*)

(*) Che la comparsa del grasso nelle feci dei cani spancreatizzati non istia in diretto rapporto col grado di lipolisi intestinale, è risultato anche delle mie esperienze sull'assorbimento dei saponi e degli acidi di grassi nei cani spancreatizzati. (V. Sull'assorbimento dei grassi acidi, saponi, grassi neutri nei cani spancreatiazzati. U. Lombroso. E. San Pietro. *Giornale R. Accademia Medica.* Torino, 1903.

B. Morpurgo. R. Fusari. *Direttori responsabili.*

Stabilimento Tipografico G. Capella - Ciriè.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 11.

Istituto d'Igiene della R. Università di Torino
(diretto dal Prof. Luigi PAGLIANI)

SULLA STRUTTURA DEI CORPI DESCRITTI DA NEGRI NELLA RABBIA

RICERCHE

del Dott. **Guido VOLPINO**, *Assistente*

(Tavola V)

È nota la scoperta del Negri (1) di speciali corpi contenuti nelle cellule nervose di alcune regioni dell'asse cerebro-spinale degli animali rabbiosi; corpi, ai quali il Negri stesso ha dato il significato di protozoi parassiti.

A queste ricerche (*a*) immediatamente seguite dalle brevi pubblicazioni, mia (3), di Guarnieri (4) e di Martinotti (5), furono contrapposti in seguito i risultati delle prove di filtrazione del virus rabico attraverso candele porose, per mezzo delle quali prove si dimostrava che il virus rabico passa at-

(*a*) È dovere qui riferire anche quanto il prof. Di Vestea aveva già osservato nel nervo sciatico infetto e nel midollo spinale dei conigli rabbiosi, sino dal 1894 (2). Si trattava di « corpuscoli oviformi » di 5-10 μ. di diametro, posti nell'interno delle fibre nervose fra la guaina di Schwann e la guaina mielinica, con doppio contorno e contenuto di granulazioni piuttosto grosse, colorabili col carmino. Nelle cellule nervose del midollo spinale erano invece « dei corpiccioli » minutissimi, pallidi, ovalari, pressochè d'una stessa misura e con una molecola centrale a guisa di nucleo.

traverso i filtri e perciò deve essere, almeno in massima parte, rappresentato da forme estremamente piccole.

Basandosi sulle prove di filtrazione, lo Schüder (6) credeva di poter escludere la natura parassitaria dei corpi di Negri ed ultimamente il Remlinger (7) avanzava come probabile l'ipotesi che la rabbia sia da ascriversi fra le malattie determinate da un agente ultramicroscopico e facenti un gruppo a parte (peripneumonite dei bovini, febbre gialla ecc.), le quali non avrebbero per agente eziologico un protozoo.

Gli osservatori italiani, Di Vestea (8), Bertarelli e Volpino (9), Celli e De Blasi (10), hanno pure constatato il passaggio del virus attraverso candele porose; ma non hanno creduto di dovere, per questo, escludere che i corpi, descritti dal Negri, siano speciali forme dell'agente eziologico della rabbia.

Il Di Vestea poi, in una recentissima comunicazione all'Accademia Medica di Pisa (11) ha riaffermato nel modo più esplicito questo concetto.

Ed invero, anche riguardo all'affermazione del Negri, che i corpi da lui descritti siano dei protozoi, le prove di filtrazione del virus rabico non basterebbero a contraddirlo perchè non si possono escludere dei protozoi per il solo fatto della filtrabilità del virus.

Ciò può ritenersi, con tanta maggiore probabilità di essere nel vero, ora che nelle ultime meravigliose ricerche di Schaudinn (12) è affermato come tra i tripanosomi, vicino a forme grandi si trovino forme piccolissime, riconoscibili al microscopio solo quando sono agglutinate in rosetta e che passano attraverso candele Chamberland. Ed anche Novy e Neal (13) hanno osservato, nelle loro colture pure di tripanosomi, forme piccolissime di 1-2 μ. di lungh. vicino a forme di 50-60 μ., e constatato che i filtrati alla Berkefeld infettavano i ratti, senza dubbio grazie alle forme piccole di 1-2 μ. di lunghezza. Del resto, anche prima, Borrel (14) aveva visto passare attraverso candele Chamberland la sua « Micromonas Mesnili ».

Sicchè allo stato presente delle nostre conoscenze non ripugna affatto l'idea che esistano dei protozoi patogeni, i quali

possano presentarsi, ora sotto forme estremamente piccole, sia ultramicroscopiche, sia al limite della visibilità; ora sotto forme, relativamente alle prime, gigantesche.

Di fronte quindi al poco valore che presentano gli argomenti relativi alla filtrabilità o non del virus rabico, per dedurre circa la sua natura parassitaria, ho sottoposto a nuove e più minute ricerche questi corpi per vedere se essi presentassero qualche carattere morfologico che valesse ad avvicinarli a parassiti noti e più precisamente a protozoi.

In un mio lavoro precedente « Sulla diagnosi istologica della rabbia (15) » avevo già fatto notare come i corpi di Negri non presentino nel loro interno alcuna formazione alla quale si possa dare con certezza il significato di nucleo; non si trovano stadii di divisione, forme riproduttive schizogoniche; manca insomma qualunque fatto che ci possa autorizzare ad affermare che questi corpi si moltiplichino con un processo di scissione analogo a quello che vediamo avvenire per tutti i protozoi conosciuti sino ad ora.

Nello stesso lavoro avevo anche accennato al comportamento dei corpi di Negri di fronte ad alcuni reagenti chimici: avevo allora determinata la loro grande resistenza all'azione dell'acido acetico, anche concentrato, il loro rigonfiarsi e successivo disciogliersi nella potassa caustica, e la loro reazione positiva, se trattati con i reattivi microchimici del fosforo (soluz. nitrica di molibdato d'ammonio ed acido pirogallico).

In seguito ho potuto ancora osservare: che questi corpi resistono per molto tempo alla digestione triptica e pepsinica, per cui sono bene riconoscibili anche quando il tessuto è quasi completamente disfatto - comportamento analogo a quello che i corpi stessi dimostrano verso la putrefazione (Negri (loc. cit.), Daddi (16), Bertarelli (17) - e che, trattati con l'acido osmico imbruniscono, senza però annerire (restando chiare le loro formazioni interne); che, colorando le sezioni dei pezzi fissati col picro-carmino, i corpi si colorano in giallo, col liquido di Van Gieson in giallo-rossastro, con ematossilina ed eosina in rosso.

Dall'insieme di questi comportamenti di fronte ai reagenti ed alle soluzioni coloranti, fra i quali rilevo come principali:

la notevole resistenza alla putrefazione ed ai fermenti digerenti e la grande affinità per i colori acidi di anilina, risulta che la sostanza fondamentale dei corpi di Negri (quella che si colora più intensamente in rosso col metodo del Mann) ha più di un punto di contatto con certe sostanze ialine, che, in condizioni patologiche, si formano nei più diversi tessuti dell'organismo.

Quando però si è detto che la sostanza fondamentale dei corpi di Negri presenta un modo di comportarsi analogo a quella di certi altri prodotti ialini di degenerazione, non si è ancora messa in luce completamente la natura dei corpi stessi.

Si deve pensare ad inclusioni cellulari, a cellule migranti penetrate nel corpo delle cellule nervose, con degenerazione ialina del loro protoplasma?

Se si considera che mancano forme di passaggio con i leucociti od altre cellule dei tessuti, viene meno la possibilità di dimostrare che i corpi di Negri abbiano rapporto ad inclusioni cellulari.

Nè, per quanto io abbia cercato, ho potuto vedere figure che parlassero in favore dell'origine di questi corpi da trasformazioni del nucleo delle cellule nervose stesse.

Onde, mentre da un lato dobbiamo ritenere come assai poco probabile che questi corpi rappresentino, solo per sè stessi, dei parassiti protozoarii; dall'altro ci è forza considerare la specificità presumibile del reperto (*) per la rabbia e

(*) La specificità dei corpi di Negri finora è stabilita da quanto il Negri stesso ha detto nella sua prima nota (loc. citato), dalle statistiche raccolte dal Daddi, dal Negri stesso e da me; dalle prove riferite dal Daddi (loc. cit.) e da quelle di Marzocchi (18) che ha sperimentato col tetano e con la stricnina.

Io avevo, inoltre, provato tempo addietro ad inoculare sotto la dura dei conigli e dei cani della tossina difterica diluita moltissimo, in modo da avere la morte degli animali dopo un tempo il più lungo possibile. Sono riuscito ad avere con questo materiale la morte di 3 conigli: uno in 8a, l'altro in 10a, l'ultimo in 13a giornata; di due cani, inoculati pure sotto dura, uno morì in 6a l'altro in 9a giornata; nè i cani, nè i conigli morti hanno mo-

la impossibilità di dimostrare l'origine di questi corpi da trasformazioni pure e semplici di cellule dell'organismo.

***

Di fronte ai fatti esposti ed agli argomenti che, come conseguenze necessarie, derivano dai fatti stessi, la critica relativa ai corpi di Negri doveva quindi logicamente essere rimessa sul terreno della più fine osservazione morfologica.

Non avendo avuto per questa parte del mio studio fino ad ora a mia disposizione che il materiale di due cani inoculati sperimentalmente di rabbia, ho dovuto accontentarmi di fare le osservazioni più numerose su quegli animali, il cui sistema nervoso veniva inviato all'Istituto antirabbico del Municipio, cortesemente concessimi dal gentilissimo prof. Abba.

Ho scelto sempre il corno d'Ammone ed ho fissato piccoli pezzi, alcuni in sublimato (soluz. satura), altri in alcool, altri nella miscela di sublimato, alcool ed acido acetico, secondo Schaudinn. I pezzi dei cani inoculati sperimental-

---

strato in nessuna parte del sistema nervoso esaminata, qualche cosa che ricordasse i corpi di Negri.

Ho provato pure con vaccino di due provenienze, uno dell'Istituto vaccinogeno di Torino, l'altro dell'Istituto sieroterapico di Berna; con questi materiali convenientemente diluiti, inoculati sotto la dura, ebbi la morte di quattro conigli con sintomi meningei e paralisi, in periodi di tempo fra 8 e 12 giorni dopo l'inoculazione, senza che si potesse scorgere nel sistema nervoso nulla che ricordasse i corpi di Negri. Altre prove, pure con risultato negativo, vennero fatte con cocchi isolati dall'aria e inoculati sotto dura, che mostravano per questa via d'introduzione un forte potere patogeno.

Così pure venne adoperato, nello stesso modo e con eguale risultato. il così detto « Saccaromices aureus lyssæ ».

Sebbene, per proclamare la specificità d'un reperto occorrano delle prove, ripetute, direi quasi sino all'infinito, per la semplice ragione che i fatti negativi disgraziatamente non hanno lo stesso valore dei positivi, per ora, tuttavia, si può ritenere questa specificità come molto probabile.

mente sono stati messi nei liquidi fissatori, appena tolti dagli animali sacrificati al momento e nella pienezza dei sintomi.

Avevo cura, per gli altri, di stabilire prima se essi erano rabbiosi realmente, fissando un piccolo pezzetto del corno d'Ammone in acido osmico e praticando sezioni a mano, dopo alcune ore di soggiorno del pezzo nel liquido fissatore, e ricercando, senza previa colorazione, se i corpi di Negri erano presenti nel tessuto. I pezzi destinati all'esame istologico ulteriore venivano inclusi in paraffina e sezionati, mettendo tutta la cura possibile per avere sezioni sottili (non più di 5 μ.) e quindi colorati.

I pezzi fissati in sublimato ho colorati in parte con l'ematossilina ferrica, avendo riguardo a quei piccoli particolari di tecnica che la pratica insegna, per non avere un'eccessiva colorazione, senza la quale precauzione i corpi di Negri si colorano in toto diffusamente.

Con questo metodo si possono avere preparati dimostrativi. Con l'ematossilina ferrica si possono colorare anche i pezzi fissati nel liquido di Schaudinn.

Le sezioni degli altri pezzi fissati in alcool e di quelli fissati in liquido di Schaudinn ho colorato con una miscela di bleu di metilene, eosina e glicerina, proposta da Ehrlich per il sangue (*a*) ed utilizzata recentemente da Behring e Müch nel loro lavoro « Sulle relazioni fra bacilli del carbonchio e cellule endoteliali, ecc. (19) ». In questo liquido colorante le sezioni si lasciano da 12 a 24 ore, quindi si lavano in acqua, si passano rapidamente in alcool assoluto, xilolo, e si monta in balsamo.

Allo scopo di rendere più evidente la colorazione con l'eosina del fondo dei corpi di Negri, ho trovato talora utile, per i pezzi fissati nel liquido di Schaudinn e colorati con la miscela di Ehrlich, di passare, dopo il lavaggio in acqua delle sezioni colorate, le sezioni stesse per qualche istante in una soluzione d'acido tannico al 5 %, come si usa per il metodo di Laveran.

(*a*) Bleu di metilene in soluzione acquosa concentrata 40 parti, eosina all'1 % in alcool a 70° 20 parti, glicerina 40 parti.

Con la fissazione col liquido di Schaudinn si ottengono dei quadri molto evidenti ad onta di qualche precipitato rossastro. Sulle sezioni dei pezzi fissati in alcool od in liquido di Schaudinn ho praticata anche la colorazione col metodo di Laveran, avendo cura di diluire molto con acqua il liquido colorante adoperato da Laveran per il sangue, con la quale precauzione si riesce ad evitare la maggior parte dei precipitati sulle sezioni.

Le sezioni si lasciano nel liquido colorante per qualche minuto fino a che abbiano preso una tinta azzurra chiara, si differenzia in acido tannico (5 %) per qualche istante, si lava in acqua, si passa quindi in alcool assoluto, xilolo, e si monta in balsamo.

***

I corpi di Negri sono formati di una sostanza omogenea che chiamerò, tanto per intenderci, *fondamentale* e che costituisce, per così dire, il fondo dei corpi stessi.

Nell'interno di questa sostanza si trovano delle formazioni rotondeggianti od ovali, alcune più grandi, che non si riesce a mettere in evidenza in tutti i corpi, che, per lo più, stanno nei corpi che le possiedono verso il centro, in numero di una, due o tre, di forma rotondeggiante od ovale e d'aspetto opaco; - che chiamerò d'ora innanzi, per evitare possibili confusioni, *formazioni interne grandi* (G); - altre più piccole, di aspetto brillante, rotondeggianti, disposte abbastanza regolarmente alla periferia di quei corpi che al centro possiedono una o più formazioni (G), o sparse per tutta la sostanza fondamentale più o meno regolarmente negli altri corpi - le quali chiamerò in contrapposto alle prime, *formazioni interne piccole* (P).

Nelle sezioni, colorate col metodo del Mann, tutte queste formazioni interne appaiono colorate generalmente in roseo, mentre la sostanza fondamentale è colorata in rosso, qualche volta però queste stesse formazioni interne si colorano in azzurro chiaro anzichè in rosa.

« E' specialmente (Negri, loc. cit.) quando queste formazioni assumono una tinta azzurra che si intravede che la loro

struttura non è perfettamente omogenea, ma che si direbbe constino di due parti, una centrale, l'altra periferica, il tutto ravvolto da una membrana che alle volte appare a doppio contorno ».

Se invece che col metodo del Mann si colorano le sezioni con la miscela di Laveran o con quella d'Ehrlich, si vedono, procedendo dall'esterno verso l'interno dei corpi di Negri, le seguenti particolarità di struttura:

1° Una membranella sottile di aspetto ialino e splendente, colorata leggermente in azzurrognolo (*);

2° Una sostanza omogenea colorata, in rosa nei preparati trattati con la miscela di Ehrlich, in rosso violaceo in quelli colorati col metodo di Laveran. Essa non presenta particolari di struttura, si colora uniformemente, è cioè anch'essa d'aspetto perfettamente ialino;

3° Le formazioni interne (P.) scolorate o appena rosee, talora invece azzurrognole; le quali, per lo più nelle sezioni dei pezzi fissati nel liquido di Schaudinn, conservano il loro aspetto brillante, che hanno nei preparati colorati col metodo del Mann;

4° Le formazioni interne (G.); anche esse scolorate, o tinte leggerissimamente come le prime, non brillanti;

5° Nell'interno delle formazioni incluse nella sostanza fondamentale, tanto della 1ª categoria che della 2ª, i corpuscoli minutissimi, sui quali ho già richiamata l'attenzione nella mia nota preliminare (20) e che qui mi propongo di descrivere in modo più particolareggiato e preciso.

La loro forma, come ho detto allora, è assai varia, come vario è il loro numero nell'interno di ciascuna formazione inclusa dei corpi di Negri e varii i loro diametri; però tutti hanno la stessa proprietà comune di colorarsi intensamente in azzurro con le miscele di bleu di metilene ed eosina, e di tingersi intensamente con l'ematossilina negli altri preparati.

(*) Questa membranella non si vede nei preparati colorati, che dopo la differenziazione con acido tannico; non si vede in quelli colorati con l'ematossilina ferrica o col metodo del Mann.

Sebbene la loro forma sia varia, essi si possono però classificare secondo 3 tipi:

1º Forme a punto;

2º Forme ad anello o con uno spazio chiaro centrale;

3º Forme a bastoncino.

Comincierò a descrivere i punti, quindi le forme del 2º tipo ed in ultimo le forme a bastoncino; avvertendo, però, prima, che non intendo, per ora, con questo, di descrivere un ciclo qualsiasi vitale d'un eventuale parassita.

Cominciando dunque a descrivere i più semplici, cioè i punti, dirò, come essi si presentino per lo più nell'interno delle formazioni (P.) (le piccole, brillanti), e, per lo più, in numero unico per ciascuna di esse; situati, al centro o spostati verso la periferia. I diametri di questi punticini sono quasi sempre inapprezzabili, non superando mai poche frazioni di μ. e sono visibili perciò solo con i più forti sistemi di lenti e da un osservatore molto attento.

Esiste una notevole sproporzione di diametri fra le formazioni brillanti (P) che ospitano questi punticini basofili ed i punticini stessi; poichè, mentre le prime (prendendo come tipiche quelle che si osservano nei corpi di Negri più grandi, cioè quelle che nell' interno di ciascun corpo sono tutte di grandezza press'a poco uguale) costituiscono generalmente degli spazi rotondi piuttosto grossi, i diametri dei quali s'aggirano, in media, intorno al micromillimetro, superandolo frequentemente; questi, come ho detto, non superano in generale qualche decimo di μ (0,3?) e sono posti perciò veramente ai limiti della visibilità.

Ma i corpi che possiedono nel loro interno un grande numero di corpuscoli basofili puntiformi, tutti eguali di diametro, non sono i più frequenti nei corni d'Ammone dei cani, che ho esaminati fino ad ora. Sono più frequenti, invece, quei corpi, i quali, nel loro interno possiedono un grande numero di punticini basofili estremamente piccoli e qualche corpuscolo più grandicello; il quale, o è semplicemente un punto, un pò' più grosso degli altri, o, se più grande ancora, presenta le forme del 2º e del 3º tipo.

Le forme del 2º e del 3º tipo sono situate per lo più verso

il centro dei corpi ed alloggiate, o entro le formazioni interne (P), più grosse delle altre, o entro le formazioni interne (G). Le forme del 2° tipo sono rappresentate spesso da sottili anellini azzurri, nettamente limitati; i quali presentano per lo più nella loro sostanza qualche punto più intensamente colorato.

Ho trovato qualcheduna di queste forme ad anello, che da una parte avevano come un piccolo e corto peduncolo diretto verso l'esterno dell'anello stesso, in modo da assomigliare a un occhialetto. Altre volte non si ha la figura d'un vero anello, poichè o il margine sinuoso ricorda piuttosto la figura di un piccolo corpo stellato, o, lo spazio chiaro centrale essendo molto ridotto, si ha piuttosto l'immagine d'un corpo discoide.

Delle forme del 2° tipo se ne trovano di diametri varii: le maggiori possono misurare 1 μ., 1 μ. e qualche decimo, e sono situate entro le formazioni interne (G); le più piccole invece si trovano entro alle formazioni interne (P).

Le forme del 2° tipo si trovano generalmente in numero unico entro ciascuna formazione interna; rarissimamente ne ho trovato due.

Le forme del 3° tipo sono rappresentate da quelle che, con termine generico, ho chiamato *a bastoncino*.

Sono corpuscoli che presentano molto predominante un diametro sull'altro; possono, i più lunghi, misurare 1 μ. a 1,5 μ. di lunghezza per 0,3-0,4 di larghezza; raramente diritti, in generale curvi e con un estremità più ingrossata dell'altra, qualche volta con tutte e due le estremità affilate in confronto della parte mediana.

Questi bastoncini si trovano per lo più nelle formazioni interne (le grandi, centrali), raramente solitarii in ciascuna di esse, più spesso invece in numero di due, posti di fianco uno all'altro, o paralleli, o più vicini fra di loro ad un estremo che non all'altro, o toccantisi per un' estremità, limitando così fra di loro un angolo acuto, o fusi insieme per un certo tratto e separati ad angolo acuto per il rimanente, in modo da ricordare una ipsilon. Ho detto che queste forme del 3° tipo, generalmente, si trovano in numero

di due per ciascuna formazione interna dei corpi di Negri; se ne possono però trovare tre ed anche quattro.

Anche essi, come le forme del 2° tipo, presentano spesso qualche punto del loro corpo più intensamente colorato del rimanente.

Sorge ora la questione se nei preparati colorati col metodo del Mann si possa vedere qualcosa di corrispondente ai corpuscoli basofili che ho or ora descritto.

Per parte mia non sono mai riuscito a vedere con questo metodo qualche cosa di preciso e di definito che ricordi quanto ho descritto e non mi sembra che dalle figure e dalle descrizioni del Negri risulti che egli abbia veduto qualche cosa di analogo.

E' vero che, in un punto del suo lavoro, egli parla di un accenno ad una differenziazione nell'interno delle formazioni incluse nei suoi corpi; di modo che, quando queste « assumono una tinta azzurra si intravede che la loro struttura non è perfettamente omogenea, ma che si direbbe constino di due parti, una centrale, l'altra periferica... »; ma da questo vago accenno non mi permetto di trar giudizio circa il rapporto fra quello che egli ha veduto col metodo del Mann e quello che ho veduto io con gli altri metodi.

***

Concludendo: i fatti fin qui osservati e descritti, riguardanti l'intima struttura dei corpi di Negri, non mi autorizzano ancora ad affermare nulla di assoluto, nè, in riguardo alla natura dei corpi stessi, nè, in riguardo al significato dei corpuscoli basofili entro essi contenuti.

Però, ponendo mente alle seguenti considerazioni:

1° che i corpuscoli basofili descritti si trovano nell'interno dei corpi di Negri, i quali, fino a prova contraria, si possono considerare come formazioni specifiche della rabbia, senza che presentino i caratteri dei protozoi conosciuti;

2° che tutte le importanti complicazioni strutturali che si osservano in questi corpi, riguardano gli stessi corpuscoli basofili, mentre tutto il resto vi si conserva estraneo;

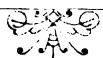
3° che conformemente ai risultati delle prove di filtrazione del virus, i quali indicano come estremamente piccolo l'agente formato della rabbia, la maggioranza degli stessi corpuscoli basofili è rappresentata da forme, che, per le loro dimensioni, sono poste al limite della visibilità;

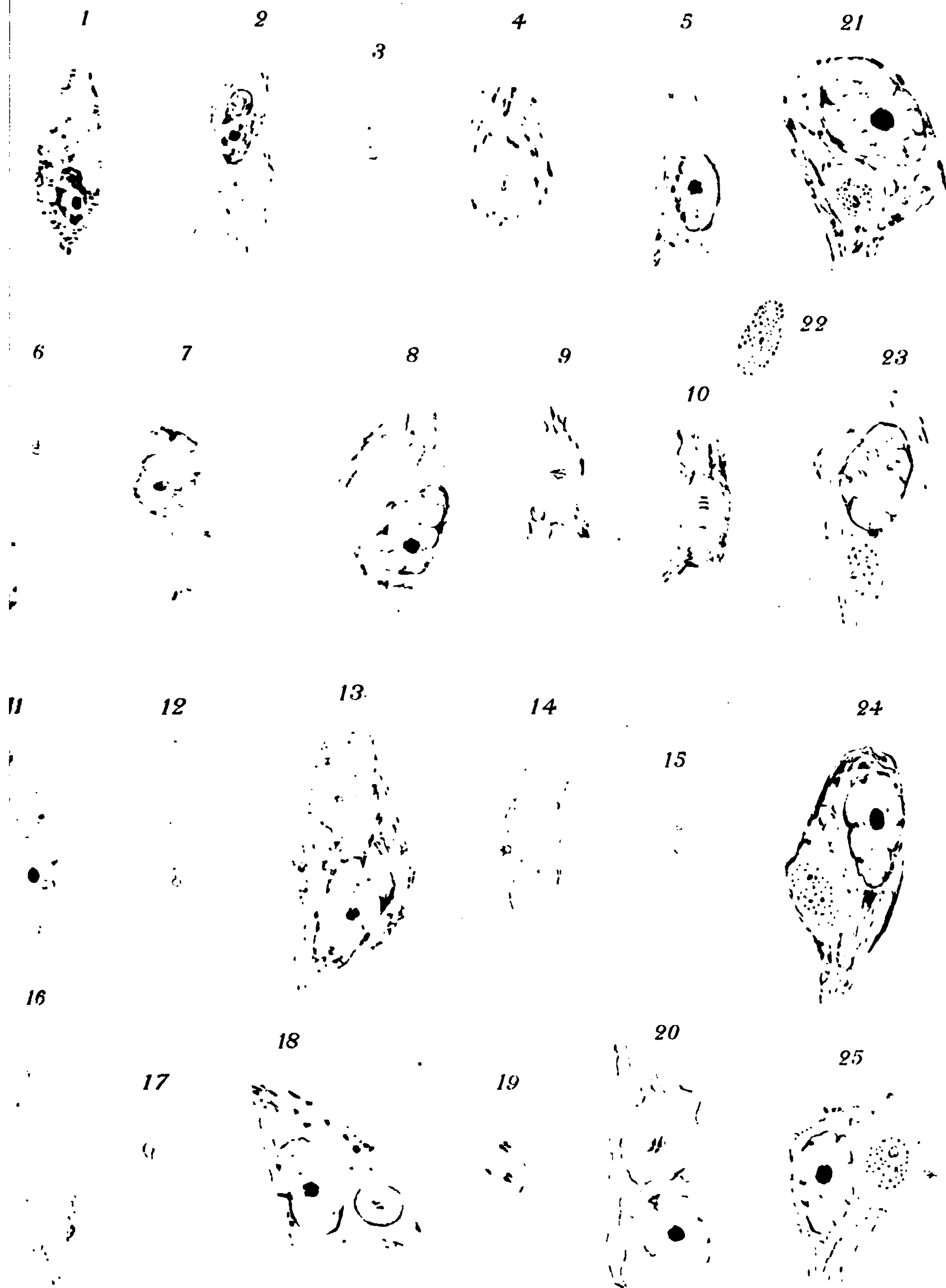
4° che la proprietà di questi corpuscoli d'essere basofili non contraddice di certo alla loro natura parassitaria, anzi è conforme al fatto che i protoplasmi della generalità dei parassiti protozoarii conosciuti sono appunto basofili. Avendo presenti, dico, tutte queste considerazioni, mi credo autorizzato ad avanzare l'ipotesi che questi corpuscoli possono essere essi il vero elemento dell'infezione.

Però ripeto, perchè ciò possa essere sostenuto in modo categorico, occorre almeno la dimostrazione d'un ciclo di sviluppo che connetta fra di loro le forme osservate. Perciò è necessaria ancora tutta una serie d'esperienze; ed avanti tutto, l'esame del sistema nervoso dei cani infettati sperimentalmente ed uccisi a varii periodi di tempo dopo l'inoculazione. Nel caso, che, da questi nuovi esperimenti, che sono in corso, l'ipotesi parassitaria dei corpuscoli basofili fosse avvalorata da prove decisive, ai corpi di Negri bisognerebbe attribuire il significato di un elemento complesso il quale contiene i veri parassiti.

Mi è cosa assai gradita compiere il dovere di esprimere qui la mia più viva gratitudine al mio Maestro prof. L. Pagliani per l'ampia libertà concessami di compiere questo difficile studio, ed allo stesso ed al professore B. Morpurgo, perchè vollero cortesemente esaminare i miei preparati, controllando le più importanti fra le mie osservazioni.

Torino, 24 Aprile 1904.




1
2
3
4
5
21
22
6
7
8
9
10
23
11
12
13
14
15
24
16
17
18
19
20
25

BIBLIOGRAFIA

1. Negri, *Bollett. società medico-chirurgica di Pavia*. 27 marzo 1903.
2. Di Vestea, *Atti della R. Accademia medico-chirurgica di Napoli*. 1894.
3. Volpino, *Giorn. R. Accad. di Medicina di Torino*. 1903.
4. Guarnieri, *La clinica moderna*, aprile 1903.
5. Martinotti, *Giorn. R. Accad. di Medicina di Torino*. 1903.
6. Schüder, *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 1903.
7. Remlinger, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1904.
8. Di Vestea, *Giornale Italiano delle scienze mediche*. 1903, nn. 6-7.
9. Bertarelli e Volpino, *Giornale della R. Accad. di Medicina di Torino*. 1903.
10. Celli e De Blasi, *Sperimentale*, 1903. fasc. IV.
11. Di Vestea, « Comunicaz. all'Acc. Medica di Pisa in seduta 8 marzo 1904 ».
12. Schaudinn, *Arbeiten aus den kais Gesundheitsamte* 1904.
13. Novy e Neal, *Journal of infect. Dis.*, t. I. 2 gennaio 1904. Rif. nel *Bulletin de l'Institut Pasteur*. n. 6. 1904.
14. Borrel, *Annales de l'Institut Pasteur*. n. 2. 1903.
15. Volpino, « Resoconto della 2a Riunione della Società Italiana di Patologia ». *Rivista d'Igiene e sanità pubblica*. 1904.
16. Daddi, *Rivista critica di clinica medica*. anno 1903.
17. Bertarelli, « Resoconto della 2a riunione della Società Italiana di Patologia ». *Rivista d'Igiene e sanità pubblica*. 1903.
18. Marzocchi, *Arch. per le Scienze Mediche*, 1904, fasc. 1.
19. Behring u. Müch. *Deutsche medizin. Wochenschrift*. 1904. n. 1.
20. Volpino, « Comunicazione letta all'Accad. Med. di Torino, nella seduta del 18 marzo 1904 ».

Spiegazione delle figure

Le singole figure sono state riprodotte da sezioni di ippocampo di cani rabbiosi. I numeri che vanno dall'1 al 16 appartengono a pezzi fissati in alcool e colorati con la miscela di Ehrlich; quelli che vanno dal 17 al 20 appartengono a pezzi fissati in alcool e colorati col metodo di Laveran; dal 21 al 25 sono riprodotte immagini di sezioni di pezzi fissati in liquido di Schaudinn e colorati con la miscela di Ehrlich.

Oculare compens 8: Obbiett. apocrom Zeiss: 2 mm.; apert. 1,30, lungh. del tubo 160 mm.

Fig. 1 e 2. — Cellule nervose dell'ippocampo di cane spontaneamente rabbioso, contenenti singoli corpi di Negri con corpuscoli basofili puntiformi.

Fig. 3. — Corpo di Negri con due corpuscoli basofili puntiformi.

Fig. 4-10. — Cellule nervose dell'ippocampo di cane spontaneamente rabbioso con corpi di Negri di media dimensione a grande spazio chiaro centrale, contenente corpuscoli basofili a bastoncino.

Fig. 11-16. — Cellule nervose dell'ippocampo di cane spontaneamente rabbioso con corpi di Negri a grande spazio chiaro centrale contenente corpuscoli basofili in forma di anello o di stelletta.

Fig. 17-20. — Cellule nervose dell'ippocampo di cane spontaneamente rabbioso con corpi di Negri contenenti corpuscoli basofili a bastoncino. I singoli corpi di Negri sono circondati da una sottile membranella azzurrognola.

Fig. 21-25. — Cellule nervose dell'ippocampo di cane rabbioso in seguito ad inoculazione subdurale di virus di strada, ucciso nella pienezza dei sintomi. Corpi di Negri senza grande spazio chiaro centrale, contenenti corpuscoli basofili puntiformi in gran numero e qualche forma anulare.



ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 12.

Laboratorio di Patologia generale ed Istologia della R. Università di Pavia
(diretto dal Prof. C. Golgi)

Lina LUZZANI
(*Studente in Medicina*)

LA DIMOSTRAZIONE DEL PARASSITA SPECIFICO in un caso di rabbia nell'uomo

(Tav. VI)

Il 27 marzo dello scorso anno, il dottor Negri (1), comunicando alla Società Medico Chirurgica di Pavia i risultati de' suoi studi sull'eziologia della rabbia, faceva rilevare che nel sistema nervoso dagli animali rabbiosi esiste costantemente — date determinate condizioni — uno speciale microrganismo ch'egli ritiene si debba ascrivere fra i protozoi. Questo microrganismo, che si riscontra soltanto nell'infezione rabica e deve riguardarsi come l'agente specifico della malattia, si presenta entro le cellule nervose delle diverse regioni dell'asse cerebro-spinale con distribuzione varia a seconda dei casi; il Negri lo ha descritto nelle cellule del corno d'Ammone, in quelle della corteccia cerebrale, nelle cellule di Purkinje nel cervelletto, nelle cellule dei nuclei della base, del ponte, del midollo spinale, dei gangli. In tutte queste regioni il parassita si presenta sempre nelle cellule nervose, o nell'interno del corpo cellulare, ovvero nei prolungamenti protoplasmatici, talora anche a grande distanza dal corpo cellulare.

Si colora con diversi metodi: meglio di tutti, col metodo del **Mann** all'eosina-bleu di metile; ma si riconosce benissimo anche a fresco, senza alcuna colorazione.

La forma e le dimensioni del microrganismo sono molto varie: dai rotondeggianti o leggermente ovali di μ 1, μ 1.5 di diametro, attraverso tutta una serie di forme a diametri crescenti, si giunge a parassiti assai grandi, ellittici o piriformi o allungati, alcuni dei quali raggiungono perfino una lunghezza di 27 μ, su una larghezza di circa 5 μ. Nella rabbia sperimentale del cane si hanno i parassiti di maggiori dimensioni.

Costantemente, qualunque sia la grandezza del protozoo, esso mostra un'intima fine struttura caratteristica: nel suo interno, in numero vario a seconda delle dimensioni che esso ha raggiunto, si possono sempre riscontrare delle particolari formazioni che si presentano come corpicciuoli rotondeggianti od ovalari. Queste formazioni interne del parassita si riscontrano in modo costante: nettamente differenziabili con la colorazione, si osservano con la massima chiarezza anche nelle forme parassitarie che non vengono assoggettate ad alcun artificio di tecnica.

Infine, il protozoo di **Negri** conserva la sua vitalità e mantiene inalterate le sue caratteristiche di forma, struttura, colorabilità, malgrado la putrefazione, ovvero la prolungata immersione nella glicerina.

Queste, per sommi capi, le conclusioni della prima nota del **Negri** sull'eziologia della rabbia; nè io credo necessario insistere più a lungo, perchè non farei che ricordare fatti ormai diffusamente conosciuti. Per questa ragione mi dispenso dal riassumere, sia pure in breve, i risultati esposti dal **Negri** nella sua seconda nota (2), che riguarda in ispecial modo la diagnosi rapida della rabbia mediante la ricerca del parassita; su questo punto anzi spero di ritornare presto con un nuovo contributo di fatti.

Com'era naturale, e per la novità delle osservazioni, e per il grande interesse pratico della questione, questi enunciati furono il punto di partenza di altre numerose indagini; ed oggi, dopo uno spazio di tempo ancora relativamente breve,

la letteratura conta di già una serie di lavori sul microrganismo dal Negri messo in evidenza.

Ricorderò le ricerche del Daddi (3), del Volpino (4-5), di Bertarelli e Volpino (6-7), Bertarelli (8), Martinotti (9), Celli (10), Celli e Di Blasi (11), Bosc (12), D'Amato (13), Pace (14).

Tutti questi studi sono una piena ed unanime conferma dei fatti dal Negri accertati.

Per riguardo alla loro interpretazione, alcuni Autori hanno creduto di doversi tenere ancora in un certo riserbo; riserbo che forse deve riferirsi in gran parte alla scarsità delle ricerche istituite. Di fronte però a reperti di tanta evidenza e che si ripetono a tutti gli osservatori con si esatta costanza, anche le ultime ombre di dubbio vorranno presto sparire; e il parassita descritto dal Negri sarà da tutti riconosciuto quale l'agente specifico della malattia.

Le ricerche fatte finora furono rivolte in ispecial modo sugli animali, sia infettati sperimentalmente, sia che avessero contratta naturalmente l'idrofobia. Però non mancano le osservazioni anche sull'uomo.

Il Negri stesso, nella sua prima comunicazione, riferiva di aver riscontrate delle grosse forme di parassiti nell'interno delle cellule di Purkinje, in alcuni pezzi di cervelletto appartenenti ad una donna morta di rabbia in seguito a morsicatura di un cane al labbro inferiore. L'A. era allora in possesso del solo cervelletto, quindi non potè estendere l'esame alle altre parti del sistema nervoso.

Più tardi il Daddi (3) constata il parassita di Negri nel sistema nervoso di tre uomini morti di rabbia; ma anche in questi casi l'esame era incompleto.

Anche il Pace (14), al XIII Congresso di Medicina Interna a Padova, comunica di aver osservate le forme del « neurocitozoo » di Negri nel sistema nervoso di quattro uomini che avevano dovuto soccombere all'infezione; accenna che la ricerca ha dato risultato positivo e nel corno d'Ammone e nei gangli cerebro-spinali.

Il caso di cui esiste fino ad ora la descrizione più particolareggiata, è quello studiato da Bertarelli e Volpino (6).

Si riferisce ad un ragazzo di 12 anni, morsicato da un cane al naso e morto 52 giorni dopo la morsicatura. Nella ricerca dei « corpi di Negri », il reperto fu « positivo pel corno d'Ammone, ove i corpi si presentavano numerosi, per le cellule di Purkinje nel cervelletto, che li contenevano in numero mediocre, e per le circonvoluzioni cerebrali, ove si riscontravano in numero molto esiguo; i corpi mancavano in tutte le altre ragioni: midollo allungato, midollo spinale, gangli spinali, gangli del simpatico ».

Questi, ch'io sappia, sono finora i soli casi, registrati nella letteratura, di rabbia umana studiati in base al nuovo indirizzo.

Perciò non credo di fare opera del tutto superflua, dando alla mia volta notizia d'un caso di rabbia umana che in questi ultimi tempi ho potuto assoggettare a minuziose e diligenti osservazioni; e lo faccio con tanto maggior ardire, in quanto il mio illustre maestro, il prof. Golgi, ha avuto la bontà d'interessarsi di questi miei studi incoraggiandomi a renderli noti.

Il materiale di ricerca venne gentilmente messo a mia disposizione dal dott. Baschieri — direttore dell'Istituto Antirabbico di Faenza — al quale esprimo i sentimenti della mia viva e profonda riconoscenza.

Si tratta d'un ragazzetto di 10 anni, Ca... Giuseppe, di Marradi, in provincia di Firenze, il quale verso la fine dello scorso ottobre fu morsicato alla guancia sinistra da un cane che poi fuggì, senza che si riuscisse a rintracciarlo. La ferita era discretamente profonda, tanto che si dovette praticarvi un punto di sutura; poi il ragazzo per oltre un mese non avvertì alcun disturbo. Pare che verso il 6 dicembre si manifestassero i primi sintomi del male: terrore, angoscia. La sera del giorno 8 fu portato all'Ospedale Civile di Faenza ove il dott. Baschieri riscontrò il quadro classico della rabbia furiosa. Dopo 10 ore di degenza il bambino moriva sotto un accesso idrofobico: durante un accesso, aveva morsicato all'orecchio un infermiere.

All'autopsia, eseguita 24 ore dopo la morte, non fu ri-

scontrata alcuna notevole alterazione macroscopica: il dott. Baschieri prelevò diverse porzioni d'asse cerebro-spinale, che ebbe la cortesia d'inviarmi insieme con alcuni pezzetti di ghiandole salivari e con un frammento di cicatrice della cute morsicata.

Su tutto il materiale mi accinsi subito a ricercare le forme parassitarie del Negri.

I pezzi erano fissati parte in Zenker (corno d'Ammone, corteccia cerebrale, ganglio nodoso del vago, gangli cervicali del simpatico, gangli di Gasser, cervelletto, bulbo, midollo spinale), parte in Müller (ponte, midollo spinale), parte in alcool e formalina (ghiandole salivari, cicatrice della cute morsicata).

Per la colorazione, usai diversi metodi: ematossilina ed eosina, ematossilina ferrica di Heidenhain, metodo del Foà, ecc.; i risultati migliori però li ho ottenuti col metodo del Mann, sebbene, per circostanze che mi riesce difficile determinare, non siano stati brillanti come quelli che ottengo costantemente dai cani rabbiosi, sia infettati in laboratorio, sia vaganti, che vengono di continuo al mio esame. Del resto, il protozoo del Negri, dovunque esisteva con forme relativamente sviluppate, si poteva rilevare in modo distinto nelle sezioni del sistema nervoso, anche senza l'aiuto di colorazione alcuna.

Prima di riferire i risultati dell'osservazione, dirò che le brevi notizie cliniche trasmessemi dal dott. Baschieri bastarono a dare un indirizzo alle mie ricerche.

Come il Negri ha dimostrato in alcuni animali, esiste uno stretto rapporto fra la distribuzione delle forme endocellulari del parassita e il quadro clinico della malattia. Nei cani che hanno presentato la rabbia furiosa classica (che si può ottenere sperimentalmente mediante l'iniezione sotto-durale, oculare, per la via delle mucose orale e nasale, e anche mediante l'inoculazione nel nervo mediano), le forme endocellulari del parassita, oltre che in altre ragioni del sistema nervoso, si trovano specialmente abbondanti e bene sviluppate nelle varie parti dell'encefalo. Nelle forme paralitiche invece, nell'encefalo le forme endocellulari o mancano completamente,

o sono assai piccole e poco numerose, mentre si riscontrano nelle cellule dei gangli spinali e in quelle del midollo spinale.

Data questa legge, della quale in parecchie esperienze sul cane ho potuto riconoscere l'esattezza, era perfettamente giustificata la supposizione che nel bambino Ca... il protozoo dovesse essere localizzato sopratutto nell'encefalo.

E infatti i risultati dell'osservazione furono quelli che si erano preveduti.

Nel corno d'Ammone, la regione alla quale dapprima ho rivolto la mia intenzione, le forme parassitarie endocellulari sono in numero considerevole. Esse si riscontrano numerose in tutti i punti dello strato grigio circonvoluto, talora uniche nelle singole cellule, spesso in numero di 2-3, fino 5-6 nello stesso elemento, diversamente distribuite nel protoplasma del corpo cellulare o nei prolungamenti. Con una forma rotondeggiante, ma per lo più elittica od ovalare, i parassiti si presentano di diametri assai vari: ve ne sono di piccolissimi, che non superano 1 μ., e, procedendo da questi, tutta una serie di forme maggiormente sviluppate: le più grandi però non superano i 5-6-7 μ. di massimo diametro.

Sebbene il microrganismo non raggiunga le notevoli dimensioni che presenta nell'infezione sperimentale del cane, — ciò che forse potrebbe anche essere in rapporto col tempo relativamente breve trascorso dall'inizio dei sintomi alla morte del soggetto, — tuttavia lascia riconoscere sempre con evidenza la tipica struttura interna. Di solito si riscontra il tipo classico di struttura descritto dal Negri, cioè un corpo grosso centrale o leggermente spostato alla periferia, circondato da corpicciuoli piccoli, rotondeggianti, ben differenziati. Però non mancano anche le altre disposizioni che sono state descritte.

E la struttura è pure evidente nelle forme che si riscontrano nelle cellule della corteccia cerebrale, nelle quali il parassita si presenta con diametri generalmente piccoli e con molto minor abbondanza, sebbene abbia potuto rilevare nelle sezioni cellule contenenti fino 3-4 parassiti diversamente disposti.

Numerose forme endocellulari esistono pure nel cervelletto, nell'interno delle cellule di Purkinje. Alcune di queste sono invase fino da 5-6 parassiti che talora risiedono a notevole distanza dal corpo cellulare, nei prolungamenti protoplasmatici. Non di rado si incontrano parassiti di diametri ragguardevoli, talora maggiori di quelli delle più grosse forme del corno d'Ammone.

Nel ponte, nel midollo allungato e nel midollo spinale, la ricerca, per quello che si riferisce alle forme tipiche sicuramente riconoscibili, è stata infruttuosa.

Positivo invece è stato il reperto nel ganglio di Gasser e nel ganglio nodoso del vago, — nei quali, ricorderò incidentalmente, le lesioni del Van Gehuchten e del Nelis sono appena accennate. — In entrambi i gangli, sebbene in numero limitato per ogni sezione, io ho potuto trovare delle cellule contenenti le tipiche forme parassitarie, situate per lo più nella porzione periferica del corpo cellulare.

Qualche parassita endocellulare esiste anche nel ganglio cervicale superiore del simpatico.

Nelle cellule nervose dei gangli ricordati e del simpatico, io ho potuto inoltre mettere in evidenza le formazioni granulari alle quali accenna il Pace, e che anche il Negri, insieme ad altre formazioni, aveva di già riscontrato negli animali. Io mi limito ad accennare al fatto: per riguardo all'interpretazione credo però di dovermi mantenere nello stesso riserbo di questi due autori, perchè fino ad ora manca qualsiasi dato che ci permetta di stabilire con esattezza la natura di tali formazioni.

Ricorderò finalmente che nelle ghiandole salivari e nella cicatrice della cute morsicata, la ricerca di forme parassitarie uguali a quelle che si trovano nelle cellule nervose, è stata completamente negativa.

Riassumendo i risultati ottenuti nel caso da me studiato, si avrebbe adunque che le forme endocellulari del parassita esistevano numerose nel corno d'Ammone e nel cervelletto, in numero discreto nella corteccia cerebrale. Questo conformemente ai risultati, di già ottenuti da Bertarelli e Volpino.

Le forme endocellulari del parassita si sono presentate

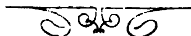
inoltre nel ganglio di Gasser e nel ganglio nodoso del X; probabilmente si sarebbero riscontrate anche nei gangli spinali cervicali, ma purtroppo questi ultimi non vennero all'esame.

Ad ogni modo, i fatti da me osservati, insieme a quelli che ha reso noto il Pace, provano all'evidenza che, anche nell'uomo, anche le cellule gangliari possono essere la sede del parassita nei suoi stadi endocellulari; e questo a piena conferma di quanto il Negri ha stabilito.

Anche in questo caso, le forme endocellulari mancavano invece nelle cellule nervose del ponte, del bulbo e del midollo spinale; per quale ragione, sarebbe attualmente difficile il dirlo, sia pure come ipotesi, poichè troppo poco ancora conosciamo del nuovo agente patogeno, sovratutto per quanto riguarda il suo ciclo di sviluppo. Devo però far osservare che anche nel cane la distribuzione che io ho ora descritta non è infrequente; e tuttavia nel cane è dimostrato che tanto le cellule nervose del ponte, quanto quelle del bulbo e del midollo spinale, possono essere la sede di quegli stadi del microrganismo finora conosciuti.

Converrà moltiplicare le osservazioni anche sull'uomo, e purtroppo i casi non saranno infrequenti.

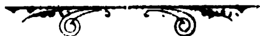
Questo studio, condotto accuratamente, non solo potrà completare anche nell'uomo la conoscenza delle leggi di distribuzione dell'agente specifico dell'affezione, ma, se si terrà sempre presente lo stretto rapporto stabilito fra il quadro clinico della malattia e la distribuzione delle forme endocellulari del microrganismo, potrà dilucidare nei particolari la sintomatologia così diversa che presenta questa forma morbosa; questione rimasta fino ad ora oscura, ma che coi nuovi reperti è stata di già in grande parte brillantemente risolta.

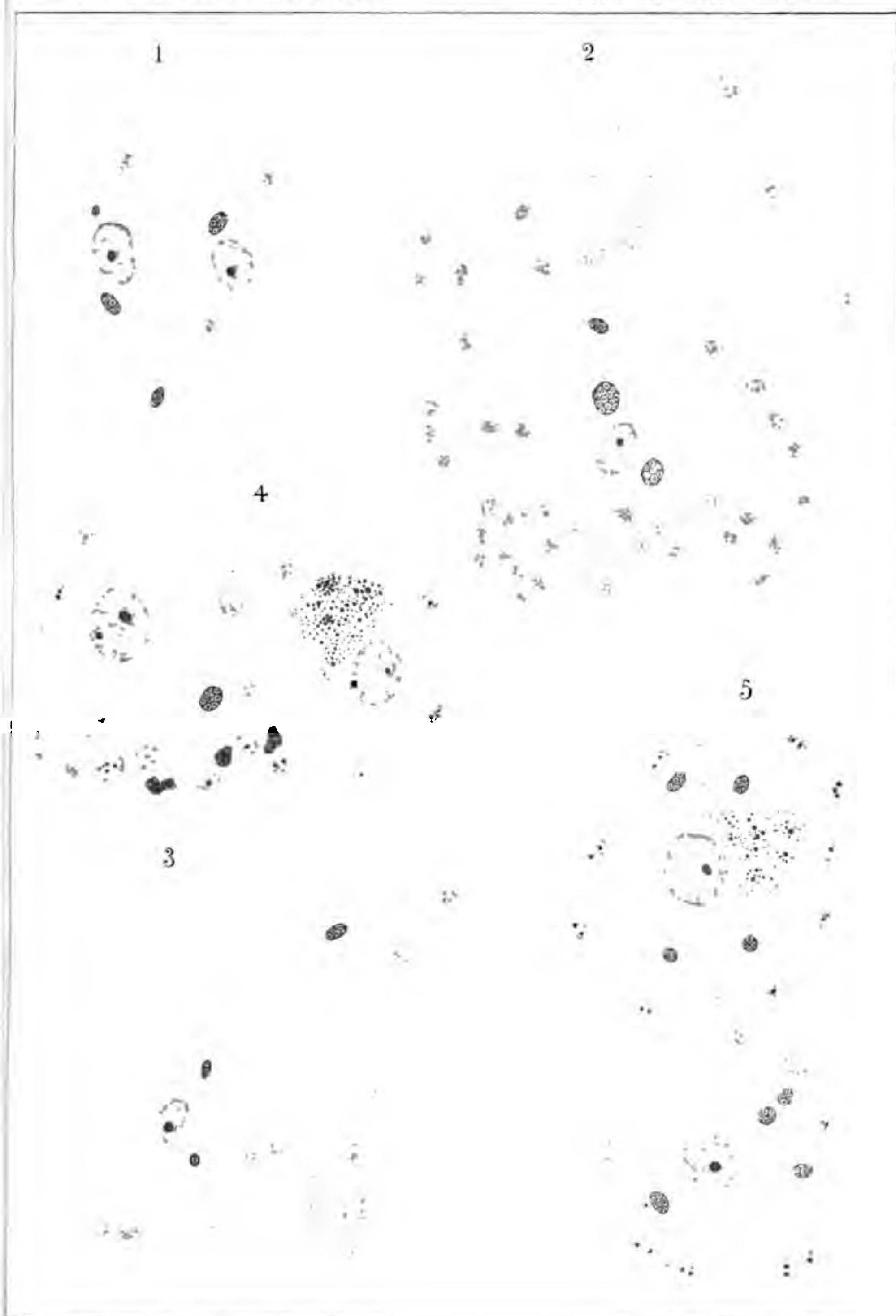


BIBLIOGRAFIA

1. A. Negri, Contributo allo studio dell'eziologia della rabbia. *Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia*, 27 marzo 1903.
2. A. Negri, Sull'eziologia della rabbia. La diagnosi della rabbia in base ai nuovi reperti. *Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia*, 14 luglio 1903.
3. G. Daddi, Sull'eziologia dell'idrofobia. — *Rivista critica di Clinica medica*, IV, n. 22, 1903.
4. G. Volpino, Sopra alcuni reperti morfologici nelle cellule nervose di animali affetti da rabbia sperimentale. Comunicazione preliminare. *Giorn. R. Acc. Med.*, Torino, 1903.
5. G. Volpino, Sulla diagnosi istologica della rabbia. *Rivista d'Igiene e Sanità pubbl.*, anno XIV, 1903.
6. E. Bertarelli e G. Volpino, Osservazioni morfologiche e biologiche su un caso di rabbia umana, con speciale riguardo alla presenza e alla distribuzione dei corpi di Negri nel sistema nervoso centrale. *Giorn. R. Acc. Med.*, Torino 1903. *Centr. f. Bakt. u. Par.*, XXXV Bd., n. 2.
7. G. Bertarelli e G. Volpino, Ricerche ed osservazioni sperimentali sulla rabbia. Nota I. *Riv. d'Igiene* e *Sanità pubbl.*, Torino, 1903.
8. E. Bertarelli, Sui rapporti tra le modificazioni di virulenza del virus rabido e le modificazioni dei corpi di Negri. *Riv. d'Igiene e Sanità pubbl.*, Torino, 1903.
9. C. Martinotti, Alcune osservazioni e considerazioni su cervelli e gangli spinali di conigli morti per infezione di virus rabico. *Giorn. R. Acc. Med.*, Torino, 1903.
10. Celli, Resoconto della seconda riunione della Società Italiana di Patologia. *Lo Sperimentale*, Anno LVII, Fasc. VI, 1903.

11. Celli e Di Blasi, Il virus rabico è filtrabile? Id. id. e *Deut. Med. Wochschr.*, n. 39, 1903.
12. Bosc, Sur l'étiologie de la rage. *Compt. rend. Soc. de Biologie.* 21 novembre 1903.
13. D'Amato, Contribuzione all'eziologia della rabbia. (Atti del XIII Congresso di Medicina Interna, Padova, 1903).
14. D. Pace, Osservazioni e ricerche sulla rabbia. (Atti del XIII Congresso di Medicina Interna, Padova, 1903).





Luzzani dis. Lit. Tacchinardi e Ferrari-Pavia

Spiegazione delle figure

Sezioni dal sistema nervoso del bambino Ca... morto di rabbia. Tutte le figure vennero disegnate mediante la camera lucida modello Apàthy, obb. $\frac{1}{15}$, semiapocr. immers. omog. Koristka, oc. comp. 4 — tubo mm. 160. Fissazione in liquido di Zenker; colorazione col metodo del Mann.

Fig. 1 Da una sezione del corno di Ammone.
» 2 » » » del cervelletto.
» 3 » » » di corteccia cerebrale.
» 4 » » » di ganglio nodoso del vago.
» 5 » » » di ganglio di Gasser.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 13.

Istituto di Igiene della R. Università di Torino
(diretto dal Prof. L. Pagliani)

Dott. E. BERTARELLI, *Assistente*

SOPRA LE VIE PER LE QUALI IL VIRUS RABIDO arriva alle ghiandole salivari del cane

Le vie di diffusione che il virus rabido segue dal punto di inoculazione (ferite cutanee, nei casi di rabbia spontanea; innesti in diverse parti, nella rabbia sperimentale), per arrivare ai centri nervosi, sono ben note. È merito sovratutto di Di Vestea e Zagari l'avere dimostrato quanta parte spetti ai nervi in questa diffusione, mettendo in seconda linea la via linfatica e la via sanguigna, altra volta ritenute come i mezzi più importanti della diffusione del virus nell'interno dell'organismo.

E' pure ben noto come il virus possa ridiscendere dai centri, infettando i tronchi nervosi stessi, i quali, se non sempre, almeno con estrema frequenza, si riscontrano attivi e virulenti.

Per quanto riguarda la diffusione del virus in altri organi ed apparati, che non siano i tronchi nervosi, noi abbiamo dati numerosi, sebbene non costanti, sulla presenza del virus in alcuni organi ghiandolari, talora nel sangue, nelle capsule surrenali ecc. Nessun dato diretto noi possediamo sulla via che il virus tiene per arrivare a questi organi; per induzione però è facile pensare che il passaggio si debba effettuare per i nervi, e meno frequentemente per i vasi.

Ora, tra tutti questi organi che in diversi momenti possono presentarsi virulenti, le ghiandole salivari richiamano in modo speciale l'attenzione. Ciò non solo per il fatto che da esse ha origine la causa prima diffusiva della rabbia, ma anche per ragioni strettamente biologiche. Una di tali ragioni biologiche sta anzitutto nella curiosa constatazione che le ghiandole salivari e la saliva di alcuni animali, e specialmente dell'uomo, non si presentano quasi mai rabide, mentre, in altre varietà animali, costantemente le ghiandole salivari sono virulenti.

Inoltre i problemi che si collegano alla infettività, alla insorgenza di tale infettività, ed alle vie diffusive del virus rabido nelle ghiandole, sollevano maggior interesse oggi, dopo che la ricerca di qualche elemento che ricordasse un eventuale parassita, è fallito nelle ghiandole salivari (1), mentre i reperti morfologici nel sistema nervoso centrale hanno dato così fecondi risultati.

Perciò, sin dallo scorso anno, ho portato la mia attenzione sulle ghiandole salivari degli animali rabidi, per trarre qualche argomento che illuminasse i lati ancora oscuri che a questa parte della patologia della rabbia si collegano.

La prima questione che mi sono proposto di risolvere è quella delle vie per le quali il virus dai centri nervosi arriva alle ghiandole salivari. Se noi cerchiamo nella letteratura speciale qualche dato, e se sfogliamo le opere riassuntive di Högyes, di Casper, o di Sime (2) sulla rabbia, non troviamo indicazioni di sorta sulla via per cui il virus dai centri arriva alle ghiandole. Solo l'Högyes, nel capitolo riguardante la diffusione del virus dalla sede di infezione, accenna essere

(1) Negri nella sua prima memoria dice di non esser riuscito ad osservare nulla di particolare, che potesse richiamare l'idea di un parassita, nelle ghiandole salivari. Anche in questo Istituto alcuni tentativi fatti in tale senso, sono riusciti sino ad ora infruttuosi.

(2) G. Högyes - *Lyssa* (Specielle Pathologie und Therapie di H. Nothnagel), Vienna, 1897.

Casper - *Pathologie der Tollwuth. Ergebnisse der Allgem. Pathologie*, etc., di Lubarsch e Ostertag, Wiesbaden, 1902.

D. Sime - *Rabies*, Cambridge, 1903.

logico che il virus arrivi alle ghiandole per la via dei nervi o per la circolazione sanguigna... ed evidentemente all'infuori di queste due vie e della linfatica, non è facile pensare ad altre!

Ora, se attraverso a tutte queste vie può arrivare con facilità il virus, come succede che in taluni animali le ghiandole non contengono mai il virus? Occorre quindi, per addentrarci in questo studio, stabilire sperimentalmente anzitutto, quale via tiene in realtà il virus per arrivare alle ghiandole, e determinare se esso può indifferentemente seguire una delle tre vie, o se la sua diffusione alle ghiandole è fatalmente legata al passaggio per la via nervosa, la cui generale importanza è stata messa in luce dagli autori italiani e specialmente da Di Vestea e Zagari.

A risolvere questa quistione sono dirette le ricerche che qui riassumo.

***

Per tali ricerche era necessario operare su animali che presentano ghiandole salivari capaci di diventar rabide: quindi sul cane, che è il più comodo di tali animali (1). Si scelsero, per ragioni di facilità operativa, animali di media grandezza, giovani e sani.

Per poter seguire quanto sarà detto in seguito, credo utile riassumere alcuni pochi dati anatomici sulle ghiandole salivari del cane, specialmente per ciò che riguarda la loro innervazione.

La *parotide* nel cane è piuttosto piccola e si presenta di forma irregolare. In parte essa copre la sottomascellare che è più profonda. Sulla sua faccia esterna decorrono delle piccole radici del nervo

---

(1) Le ricerche iniziate nel 1903 furono continuate per il cortese interessamento del prof. Perroncito, il quale per togliere di mezzo le difficoltà che mi si frapponevano per lavorare sui cani rabbiosi, lasciò sin dall'ottobre 1903 a mia disposizione l'apposito locale e le gabbie per cani rabbiosi del suo Istituto alla Scuola Veterinaria. In tutta la parte operativa poi, mi fu sempre di cortese e intelligente aiuto il collega Dr Volpino, che qui pure ringrazio.

auricolare magno: sulla faccia mediana decorre il nervo facciale, e sulla faccia ventrale il nervo sottocutaneo mediano del collo. Il dotto di Stenone si trova assai vicino al margine orale del massetere.

E' facile riscontrare questa ghiandola accompagnata da piccole parotidi accessorie.

La *sottomascellare* nel cane è voluminosa, nettamente isolata da una capsula resistente. Il dotto whartoniano parte dalla faccia media ed è non difficilmente accessibile nel suo primo tratto, avanti che si accolli alla faccia laterale del bigemino.

La *sublinguale* è una ghiandola lunga e poco regolare, posta presso il lato orale della sottomascellare ed alquanto al di sopra.

L'innervazione alle singole ghiandole è data:

1. per la parotide dai nervi parotidei del nervo auricolo-temporale e dallo zigomatico temporale;

2. per la sottomascellare dalla chorda tympani che penetra nella ghiandola presso il dotto di Wharton. Essa dà 2-3 radici.

È ben visibile e si riesce ad isolarla con qualche po' di pratica. La sottomascellare inoltre riceve dei piccoli filamenti del simpatico;

3. la sottolinguale riceve varii piccoli nervi del *n.* linguale e rami simpatici.

***

Il virus potrebbe arrivare alle ghiandole per la via linfatica, per la sanguigna e per la via nervosa. Astraendo per ora dalla via linfatica, rimangono le due vie delle quali parlano appunto i trattati già ricordati: la vasale e la nervosa. Per studiare quale di queste due vie può trasmettere la rabbia, era logico procedere in tal modo: isolare una o più ghiandole salivari da un lato, interrompere la via nervosa e mantenere la via sanguigna: inoculare subduralmente l'animale con virus rabido, sacrificarlo a sintomi manifesti di rabbia, raccogliere con cura la ghiandola o le ghiandole operate, e quelle del lato non operato, inoculare dei conigli, e verificare quali delle ghiandole erano capaci di dare la rabbia.

Ottenuto un qualsiasi risultato attendibile, conveniva ripetere l'esperimento interrompendo la via sanguigna e mantenendo integra la via nervosa, e verificare così se le ghiandole in tali condizioni, si presentavano infettanti o no.

Su questo schema furono disposte le ricerche. Il difficile era però operare in condizioni tali che si potessero escludere

le facili cause d'errore. Appunto per questo si dovette rinunciare ad operare sulla parotide e sulla sottolinguale, rivolgendosi esclusivamente alla sottomascellare.

Questa ghiandola è sufficientemente voluminosa per poterla isolare con cura: inoltre essa è nettamente scassulabile, e nell'isolarla è facile ridurre l'atto operativo ad una reale dissecazione del fascio nervoso-vascolare che si addentra nell'ilo della ghiandola. Una volta operata, si può bene rinchiudere la capsula fibrosa che avvolge la ghiandola stessa, e riporre così la ghiandola nella sua loggia, senza timore che si stabiliscano vie di comunicazione coi tessuti vicini e specie colle altre ghiandole salivari.

Affinchè l'atto operativo riesca, è necessario che l'animale non sia troppo piccolo, nel qual caso la ghiandola male si presta ad essere scassulata, ed anche perchè torna in tal caso troppo difficile isolare i vasi e i nervi senza finire col rompere involontariamente il piccolo tronco nervoso della chorda-tympani. Neppure i cani troppo grandi offrono un buon campo operatorio, a cagione dell'ampiezza dei vasi venosi superficiali, cosicchè è difficile evitare emorragie, che in ogni caso rendono poi impossibile la dissecazione delicata del fascio nerveo-vascolare della ghiandola sottostante.

Con cani di 5-7 Kg., per lo più si riesce ad operare in buone condizioni.

Naturalmente qualche volta, non ostante la massima cura, si finisce col ledere anche il nervo o i vasi che si volevano salvare; altre volte la ferita prodotta non guarisce bene, e si comprende come in tal caso il cane, leccandosi, possa infettare la ferita, indipendentemente dal decorso proprio del processo infettivo, nell'interno della ghiandola. Scartando tutti i casi nei quali o gli errori operatori non permettevano di trarre un giudizio qualsiasi, o nei quali il formarsi di tragitti fistolosi toglieva ogni possibilità di formulare una conclusione circa all'andamento dell'infezione rabida nella ghiandola, dall'ottobre 1903 all'aprile 1904 ho potuto avere cinque cani con completo risultato dal punto di vista operatorio, i quali permettono di trarre una conclusione ben sicura intorno alla quistione che mi ero proposto di risolvere.

*
* *

1) *Il virus rabido non arriva alla ghiandola sottomascellare per la via sanguigna.*

Anzitutto si doveva vedere se, interrompendo la via nervosa, il virus era capace di arrivare ugualmente alla ghiandola sottomascellare.

Su tre cani (i soli nei quali il procedimento operatorio, bene riuscito, dava garanzia di attendibilità per l'esperimento) il risultato è stato concorde.

Prova 1ª.

Cane femmina, bianco, incrocio volpino e pagliaio. Peso kg. 5,800. — Il 16 novembre 1903 coll'aiuto cortese del collega Volpino, con ogni cura di asepsi si isola la sottomascellare di destra. Si arriva facilmente senza emorragia alla capsula della ghiandola: si apre la loggia e lentamente si scollano le deboli aderenze della ghiandola alla capsula. Verso la faccia media si incontrano due piccole radici nervose (riconosciute tali al successivo esame microscopico) che si lacerano inavvertitamente e delle quali si asportano i tratti residui.

Messo in evidenza il peduncolo nerveo-vascolare, si disseca con fini pinze curve tutto il fascio: si recide e si asporta il filamento nervoso e inavvertitamente anche il dotto di Wharton. Si prosegue la dissecazione del peduncolo con ogni cura, sino a che non rimane nettamente libera l'arteria della ghiandola con una delle vene compagne. Si ispeziona attentamente la parte, prima per trasparenza, e poi con un ago ottuso, sino a sicurezza completa che nulla all'infuori dei due vasi sia rimasto. Si pulisce ben bene la parte: si ripone la ghiandola nella loggia e si sutura a punti fitti e brevi la capsula. Si danno alcuni punti di sutura più superficialmente per assicurare la chiusura della loggia, e, pulito ben bene il campo, operatorio, si sutura la pelle. La ferita si copre con uno spesso strato di cotone e collodion. Immediatamente dopo si trapana il cane e si inocula sottoduralmente con virus rabido di passaggio. Si verifica al microscopio la natura dei tratti recisi del peduncolo ghiandolare.

Il 28 novembre il cane manifesta sintomi evidenti di rabbia: si uccide con un colpo d'arma da fuoco al cuore. Si raccoglie con ogni cura la ghiandola sottomascellare di destra. La ferita è in buone

condizioni: la cute in via di cicatrizzazione: la capsula ben chiusa, la ghiandola un po' pallida, ma senza lesioni apparenti. Si lava rapidamente in soluto fisiologico: si spappola finamente facendone una densa emulsione e si inoculano due conigli: uno nello sciatico, uno sotto la dura. Si raccoglie anche la sottomascellare non operata di sinistra, si lava, si spappola e analogamente si inoculano 2 conigli. Pure si raccoglie il corno d'Ammone del cane: si fissa in acido osmico e si esamina 24 ore dopo. Sono presenti ben netti i corpi di Negri: e si accerta così la diagnosi di rabbia.

I due conigli inoculati colla ghiandola operata (excisione dei nervi, mantenimento della via sanguigna) dopo tre mesi di osservazione sono sani: i due conigli, inoculati colla corrispondente ghiandola non operata, muoiono di rabbia rispettivamente il 17 dicembre 1903 ed il 24 dicembre 1903.

Prova 2ª.

Cane femmina, volpino rosso, kg. 6,500. — Il 4 gennaio 1904 si isola la sottomascellare di sinistra nell'identico modo già indicato. Si disseca il peduncolo risparmiando solo l'arteria e una grossa vena compagna. Nel procedimento si ferisce la ghiandola incidendone un tratto.

Si sutura come nella prova prima. Si inietta subduralmente il cane con virus di passaggio.

Il 25 gennaio il cane è in preda a rabbia furiosa. Si uccide.

Si raccolgono subito, si lavano, si spappolano e si inoculano separatamente le due ghiandole a 4 conigli.

I due conigli inoculati colla ghiandola non operata muoiono di rabbia rispettivamente il 14 febbraio 1904 ed il 16 febbraio 1904.

I conigli inoculati colla ghiandola operata sopravvivono.

L'esame dei corpi di Negri dà il cane come certamente rabbioso.

Prova 3ª.

Cane maschio. bastardo, kg. 6,200. — 29 gennaio 1904. Si isola la sottomascellare di sinistra. Si recidono tutte le vie, eccetto l'arteria e due piccole vene del peduncolo. Nell'atto, piccola emorragia per lesione di una vena addentrantesi nella ghiandola, non all'ilo.

Si pulisce bene la loggia. Sutura nel modo solito. Iniezione subdurale di virus di passaggio.

Il 15 febbraio 1904 il cane manifesta i primi sintomi di rabbia: si uccide. Reperto istologico (corpi Negri) di rabbia.

Si raccolgono le due ghiandole sottomascellari. Dei due conigli inoculati colla ghiandola non operata, uno muore intercorrentemente non di rabbia in 7ª giornata, l'altro di rabbia dopo 18 giorni.

Dei due conigli inoculati colla ghiandola operata, uno muore in 12ª giornata: non presenta sintomi rabidi, e il passaggio in altro coniglio esclude trattarsi di rabbia. L'altro coniglio sopravvive.

Le tre prove sono quindi molto concludenti. Attraverso alle vie sanguigne il virus rabido non è arrivato alla sottomascellare (quando è interrotta la via nervosa), mentre nelle omologhe ghiandole del lato non operato, ove era integra la via nervosa, le ghiandole sono sempre infettanti.

Per una molto logica analogia, è facile pensare che anche nelle altre ghiandole salivari debba verificarsi un identico fatto: *per cui la prima conclusione da trarre, è che per le sole vie sanguigne il virus non pare debba arrivare alle ghiandole salivari.*

***

2) *Il virus rabido arriva alla sottomascellare per la via nervosa, anche se è interrotta la via sanguigna.*

La controprova delle esperienze sovra riferite fu fatta coll'osservare se, mantenendo integra la via nervosa, o una delle vie nervose, e interrompendo la via sanguigna, la ghiandola si mostra ugualmente infettante.

Poco importa che la ghiandola si presenti poi atrofica (atrofia del resto solo incipiente, dato il breve periodo nel quale il cane è tenuto in esperimento), poichè la non funzionalità della ghiandola è presumibile (almeno per ciò che noi sappiamo), non debba essere in istretto rapporto colla diffusione del virus rabido al tessuto ghiandolare stesso.

In ogni caso tale controprova s'imponeva per escludere che

il non presentarsi infettante la ghiandola nelle prove testè riportate, si dovesse ascrivere non già alla interruzione della via nervosa, ma al trauma operatorio, ed alla susseguente lesione funzionale della ghiandola.

Il procedimento operatorio è in tale caso difficile. A mala pena si riesce ad impedire che nella dissecazione del fascio peduncolare il filamento o i filamenti nervosi della chorda tympani non vengano strappati.

Il peso stesso ed i fatali stiramenti della ghiandola al momento in cui si legano i vasi finiscono quasi sempre col determinare lo strappamento del nervo, anche se con molta cautela si è riuscito ad isolarlo bene.

Il convincimento, poi, che realmente la via nervosa fosse integra, non fu mai desunta dall'atto operatorio, ma dall'accertamento macro e microscopico fatto poi dopo la morte dell'animale. Del resto ho sempre fatto esaminare da altri, e specialmente dal Dr Volpino, lo stato del peduncolo, per accertarmi maggiormente che la via nervosa fosse integra, e lese per contro le altre vie.

Le prove nelle quali l'atto operativo non ha lasciato dubbi, si riducono a due: nè il numero parrà esiguo a chi si renda conto della difficoltà tecnica dell'atto operatorio stesso.

Prova 1a.

Cane maschio, bastardo, nero. Peso kg. 6.00. — Il 5 aprile 1904 si opera con ogni cautela, isolando la sottomascellare di sinistra. Si scassula tutta la ghiandola, togliendo ogni aderenza alle pareti: all'ilo si riconosce un filamento nervoso relativamente cospicuo che si addentra nella ghiandola con 2 piccoli rami. Si isola con ogni cura il filamento: su tutta la rimanente porzione del fascio (vene, arteria e dotto) si gettano due lacci e si reseca così il fascio stesso. Si ripone delicatamente in sito la ghiandola, che era stata alquanto sollevata, evitando ogni trazione sul filamento nervoso. Si sutura. Si inocula subduralmente del virus di passaggio.

Il 19 aprile il cane muore con pochi sintomi rabbiosi. Il corno d'Ammone presenta dei corpi di Negri: si inocula per ogni precauzione un coniglio che muore il 2 maggio di rabbia.

Si raccoglie la sottomascellare di destra, non operata: si lava, si spappola, e col materiale ottenuto si inoculano due conigli. Entrambi muoiono di rabbia il 3 maggio 1904.

Si raccoglie pure la sottomascellare sinistra: la ferita è in ottime condizioni. Si apre la capsula e, procedendo delicatamente, si riesce a riconoscere la branca nervosa integra. La ghiandola è pallida, piccola, però non presenta, salvo l'atrofia, lesioni gravi o alterazioni attribuibili ad una deficienza di asepsi. Si lava, si spappola e si inoculano 2 conigli. Entrambi muoiono il 3 maggio di rabbia.

PROVA 2ª.

Cane femmina, volpino, kg. 7,00. — Il 19 marzo si isola la sottomascellare di sinistra con identico procedimento. Si libera il nervo e si recide tutto il rimanente fascio peduncolare. Indi si inocula il cane con virus rabido.

Il 7 aprile il cane presenta sintomi rabidi. Si uccide: la diagnosi istologica e più tardi la biologica, confermano che il cane è rabido. Colle ghiandole non operate si inoculano due conigli: uno muore intercorrentemente di polmonite, l'altro muore di rabbia il 26 aprile.

La ghiandola operata si presenta atrofica, il nervo si ritrova non lacerato. Dei due conigli inoculati uno muore di rabbia il 24 aprile, l'altro il 26 aprile.

Quindi le due prove assai dimostrative depongono in modo assoluto per il fatto, che il passaggio del virus rabido si fa pei nervi anche se sono lesi i vasi. La prova è tanto più dimostrativa se si tien conto che io non mi preoccupavo di mantenere integre tutte le vie nervose, ma mi accontentavo, per necessità tecnica, di rendermi certo che almeno una via nervosa (e si comprende che questa era quella che pareva più cospicua) fosse intatta.

L'assieme delle prove dice quindi che il passaggio del virus alla sottomascellare, e presumibilmente, per ragioni di analogia, alle ghiandole salivari in genere, si fa per la via nervosa ed esclusivamente per la via nervosa.

Se dal numero necessariamente non grandissimo di ricerche è lecito dedurre un fatto assoluto, si potrebbe anche concludere che per la via sanguigna il virus non arriva mai alla ghiandola; certo se una infrazione, improbabile del resto, si dà a tal legge, questa deve costituire un caso veramente eccezionale.

Circa la via linfatica pare di poter anche per essa concludere, da queste stesse esperienze, che il virus non si dif-

fonda per tale strada, a meno di voler considerare nella via linfatica anche gli spazi linfatici perineurali, che evidentemente non si possono in pratica separare dal nervo.

Resta quindi assodato che unica via (almeno con estrema probabilità) di diffusione del virus rabido alle ghiandole salivari è la via nervosa: e si conferma così anche per la diffusione centrifuga del virus, l'importanza assegnata al sistema nervoso periferico da Di Vestea e Zagari.

Per cui negli studi sulla diffusione a tappe del virus verso la ghiandola, si può prendere ora come punto di partenza il fatto, che unica via, per la quale il virus perviene alla ghiandola, è il nervo.

***

Nel corso di queste ricerche ho avuto occasione di tornare su una quistione già accennata nella 1ª memoria di Volpino e mia sulla rabbia; che cioè, non eravamo riusciti a trasmettere la rabbia al cane, inoculando il virus direttamente nella ghiandola sottomascellare. Anzi nella nostra nota avevamo sollevato il dubbio che tale fatto, per vero strano, deponesse per un qualche momento speciale di un ciclo del parassita nella ghiandola stessa.

Invero, se il virus che arriva per la via nervosa rende infettante la ghiandola, il tessuto ghiandolare finisce col comportarsi, per rapporto all'infettività, come un tessuto omologo al nervoso; e non si comprende facilmente perchè, inoculando il virus nella ghiandola, il virus non abbia a risalire pei nervi, dando la rabbia all'animale.

E' doveroso accennare che il fatto non è costante, poichè Celli ha comunicato al Congresso di Patologia nell'ottobre 1903, di essere riuscito a rendere, per questa via, rabbioso il cane.

Io ho ripetuto dopo d'allora ancora 4 volte l'esperimento: ed ho avuto cura di evitare ogni facile causa d'errore. Perciò aprivo la loggia della sottomascellare, e, messo in evidenza un piccolo tratto del parenchima ghiandolare, infiggevo in esso un ago molto sottile e introducevo piccole quantità di

una densa emulsione di virus di passaggio. Sovratutto impedivo che anche lievi traccie del materiale di innesto si spargessero nella ferita praticata per accedere alla ghiandola. Suturavo la capsula, poi la cute, e tenevo il cane in osservazione.

Il 16 novembre 1903 opero così un primo cane, che si mantiene sano e che uccido poi il 18 gennaio 1904. Diagnosi istologica e biologica negativa.

Il 4 dicembre 1903, poi il 24 gennaio 1904, e per ultimo il 28 gennaio 1904, ripeto ancora tre volte la prova con risultato assolutamente negativo (1).

Bisogna concludere che questo reperto è stranamente costante: e mi fa dubitare che i risultati diversi si debbano forse attribuire a qualche traccia di virus, assorbita dai tessuti ambienti, o al fatto che l'inoculazione sia stata eseguita in grande prossimità del nervo che innerva la ghiandola stessa.

Le spiegazioni che si possono dare del fatto sono diverse. Tra queste una qui voglio accennare. Non potrebbe darsi che la saliva (e quindi anche gli elementi funzionanti delle ghiandole) possedano delle proprietà contrarie e nocive pel virus rabido? E se ciò fosse, il fatto che in alcuni animali (erbivori) la saliva e le ghiandole salivari non si presentano mai rabide, non potrebbe forse essere posto in rapporto con un alto potere antirabico della saliva stessa?

E' facile obbiettare che nel cane l'ipotesi, a tutta prima male si concilia col fatto, che in realtà la saliva si presenta virulenta e infettante. Ma si sa pure che nel cane il virus viene emesso non continuamente: e può anche darsi, che, quando per la via nervosa si ha il passaggio di notevoli quantità di virus, esso esca assieme col liquido salivare prima che l'azione nociva della saliva si sia spiegata. In altri animali per contro, la saliva potrebbe avere proprietà molto più energiche nel

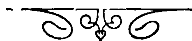
---

(1) Ho anche eseguito una prova inoculando nella ghiandola sottomascellare di un cane sano parte di una ghiandola salivare finamente spappolata di un cane rabbioso: ma il risultato è stato ugualmente negativo.

danneggiare il virus rabido, ed in tal caso la saliva non si presenta mai infettante.

Non ho dati per confortare questa ipotesi che, forse, può essere presa in considerazione: e che del resto è già stata in altra forma accennata da Nocard per tutti gli organi che non non si presentano rabidi. Una sola prova ho fatto per verificare se la saliva del cane possiede realmente qualche azione danneggiante il virus rabido. Ho raccolto 2 sottomascellari di un grosso cane sacrificato per dissanguamento, le ho pestate con sabbia sterile, lasciando poi macerare il tutto in 75 cm. di soluto fisiologico in ambiente a 4°. Dopo 24 ore filtravo il materiale. Ponevo 2 cm. di tale estratto acquoso in due tubi: in altri ponevo uguale quantità di soluto fisiologico sterile. D'altro lato preparavo una emulsione di cervello di coniglio morto di virus fisso, in 50 cm. di soluto fisiologico e filtravo per carta. Aggiungevo ai due tubi dell'estratto di ghiandola, rispettivamente 0,5 ed 1 cm. di tale emulsione rabida filtrata: altrettanto facevo con la soluzione fisiologica. Tenevo la miscela per 20 ore a 4°: indi inoculavo, con uguale quantità di materiale proveniente dai diversi tubi, 4 conigli. Solo il coniglio inoculato con la miscela (2 cm. NaCl + 1 cm. emulsione rabida) morì di rabbia.

Inutile dire che mi guardo dal trarre una conclusione: ma è indubbio che l'ipotesi riceve qualche conforto da questa prova, ed essa merita quindi di essere tenuta presente nelle ricerche intorno alla diffusione dei virus alle ghiandole dei diversi animali.



ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 14.

Clinica Chirurgica Operativa della R. Università di Torino
(diretta dal Prof. A. Carle).

Dott. **Mario DONATI,** *Assistente*

OSTEOSARCOMA PRIMITIVO DELL'OVAIO

(Tav. VII)

Il sarcoma non è molto frequente fra i tumori primitivi dell'ovaio; per quanto, invero, ne sia ormai abbastanza copiosa la letteratura, esso non si riscontrerebbe che nel 2 % circa dei casi di tumori ovarici, secondo Martin e Leopold, e nel 6,78 % dei casi secondo la recente statistica di Stauder (1), che però comprende in questa cifra anche gli endoteliomi.

Microscopicamente, i sarcomi dell'ovaio sono fuso- o rotondo-cellulari, e solo in rare osservazioni furono descritte cellule giganti, con caratteri però del tutto diversi dalle cellule giganti che si sviluppano in rapporto con l'osso; finora, anzi, in sarcomi dell'ovaio non è stato descritto osso, sia pure rudimentale e in minima quantità.

Mi è quindi sembrato interessante dare la descrizione minuta di un tumore dell'ovaio con struttura di osteosarcoma, che fu operato recentemente dal mio maestro prof. Carle.

Riferirò anzitutto, in breve, la storia clinica.

(1) A. Stauder, *Zeitschr. f. Geb. u. Gyn.*, 1902, Bd. 47 (sono citate qui anche le statistiche del Martin e del Leopold).

B. Lucia, d'anni 36, casalinga, abitante in Torino, entra in clinica il 9 novembre 1903.

Anamnesi. - Nulla di notevole nell'anamnesi famigliare e remota. Mestruazioni iniziate a 15 anni, dapprima irregolari per periodo di ritorno, poi normali e solo accompagnate da intense cefalee. Andò a marito a 21 anni ed ebbe cinque gravidanze con parto a termine e quattro aborti.

L'inizio della presente malattia risalirebbe alla metà di giugno 1903, allorchè la donna cominciò ad avvertire un dolore continuo alla regione inguinale destra e al corrispondente quadrante inferiore dell'addome, con acutizzazioni a carattere trafittivo. irradiantisi lungo la coscia destra. Questi disturbi non impedirono però alla paziente di attendere alle proprie occupazioni, per quanto si stancasse facilmente; essa notava intanto un leggiero aumento di volume del ventre.

Il 12 settembre la paziente fu colta d'improvviso da un dolore acutissimo diffuso a tutto il ventre, accompagnato alla sensazione di un corpo che dovesse essere espulso, come nel momento del parto: contemporaneamente l'addome aumentò d'un tratto notevolmente di volume in corrispondenza della zona sotto-ombellicale. L'ammalata fu costretta a coricarsi e da allora non potè più abbandonare il letto, l'aumento di volume del ventre essendo in seguito progredito rapidamente ed estendendosi anche ai quadranti superiori.

Per quanto le mestruazioni siano continuate perfettamente regolari, l'ammalata ha sempre creduto di essere in istato di gravidanza, perchè le sembrava di avvertire dei movimenti spontanei di masse paragonabili a parti fetali; ha pure osservato una secrezione di colostro e farsi più pigmentate le areole ed i capezzoli delle mammelle.

A questi sintomi si è unita stitichezza ostinata, perdita d'appetito, dimagrimento fortissimo notevole pallore della cute. Nessun disturbo nella minzione.

Presentemente continua il dolore alla fossa iliaca destra, diffuso a tutto l'addome, ma senza irradiazioni all'arto inferiore, e più vivo alla pressione che spontaneamente. Nel letto la paziente è obbligata a posare sul fianco sinistro.

Stato presente: Donna di struttura scheletrica regolare; pannicolo adiposo mancante, cute e mucose pallide. Cuore e polmoni sani. Addome globoso, specialmente disteso in corrispondenza dei quadranti superiori. La cute presenta qualche smagliatura da pregresse gravidanze, ma non marezzature venose; linea alba non pigmentata. Cicatrice ombellicale discretamente appianata. La circonferenza massima (cioè a livello della cicatrice ombellicale e al disopra di essa) è di 95 cm.; distanza xifo-ombellicale cm. 20; distanza pubo-ombellicale cm. 15.

Alla palpazione si avverte che tutto il ventre, dall'epigastrio al pube, da un fianco all'altro, è disteso da una massa mobile, a superficie liscia, elastica, distintamente fluttuante. Nel quadrante superiore destro si avverte una parte apparentemente solida, dura, del volume di un mandarino, alla quale imprimendo dei movimenti dall'avanti all'indietro si ha un'impressione di palleggiamento. Anche in altri punti, per quanto meno chiaramente, sembra di avvertire parti solide.

In corrispondenza poi della fossa iliaca destra si palpa una massa dura, bernoccoluta, pochissimo spostabile, situata immediatamente al di sopra dell'arcata di Falloppio, ed i cui confini superiori si perdono nella compagine della porzione che appare cistica; la fossa iliaca sinistra è a sua volta riempita da un corpo con caratteri simili, ma meno voluminoso.

La palpazione del tumore risveglia dolore ovunque, specialmente però in corrispondenza della fossa iliaca destra.

Il suono di percussione è completamente ottuso su tutto l'addome, ad eccezione delle parti più declivi dei fianchi, dove la persistenza del normale timpanismo dimostra la completa assenza di ascite.

L'esplorazione vaginale combinata riesce alquanto difficile: il collo dell'utero, piuttosto duro, ha orifizio esterno leggermente beante; il corpo è apparentemente di volume normale, in antiversione, ed è insieme lateroverso a sinistra.

Mammelle flaccide; areola e capezzoli molto pigmentati. Con la compressione si fanno fuoruscire facilmente una o due goccie di liquido coi caratteri del colostro.

Emometria 45. Globuli rossi 3.500.000.

Urine scarse (200-400 cc. al giorno) senza albumina e senza zucchero; urea 20,4-22,1 ‰.

Durante i giorni precedenti l'operazione non avviene alcun fatto degno di nota, all'infuori di qualche accesso di dolori molto vivi, a carattere pulsante, con momenti di remissione e di esacerbazione, localizzati specialmente ai quadranti superiori dell'addome; si fanno meno intensi sotto l'influenza della morfina e delle applicazioni fredde locali.

Temperatura rettale oscillante fra 37,2 e 37,9, talora con elevazioni vespertine a 38,2 - 38,5.

Operazione (21 novembre). - Morfiocloronarcosi. Posizione di Trendelenburg. Laparotomia mediana, da 4 dita trasverse sopra l'ombellico fino al pube. Inciso il peritoneo, appare la superficie tesa e bluastra, sferica, di un tumore che, in avanti ed in alto, è aderente alla porzione inferiore del grande omento, molto breve. Queste aderenze si lacerano facilmente col dito. Abbracciato il tu-

more con due mani nella parte alta, si lussa al difuori della ferita, facendo perno posteriormente sullo stretto superiore del bacino e contemporaneamente sciogliendo alcune assai lasse aderenze con anse intestinali. In queste manovre la parete anteriore, in corrispondenza della parte alta del tumore, si lacera, e fuorescono a getto impetuoso circa tre litri di liquido siero-sanguinolento. Inferiormente il tumore ha contratto aderenze più intime col mesentere del *S* iliaco, in corrispondenza del quale si è scavata una nicchia, e qui residua una superficie cruenta che sanguina a nappo.

Compiuto molto rapidamente questo primo tempo dell'operazione, si riconosce che il tumore appartiene all'ovaio destro e che ha un peduncolo non molto lungo, costituito dalla tuba e dai legamenti. Questo si lega con tre lacci di grosso catgut in vicinanza dell'utero, e si recide. Si asportano anche gli annessi di sinistra, apparendo l'ovaio di questo lato un po' aumentato di volume e con piccole cisti superficiali.

L'utero, normale, si lascia in sito; nella pelvi, dove si innicchiava il tumore, e nel resto dell'addome non si osserva alcunchè di abnorme.

Accurata toeletta della cavità addominale e sutura della parete a tre piani, lasciando nel punto più declive un orifizio pel passaggio d'una saccoccia alla Mikulicz.

Durante l'atto operativo, compiutosi in tempo assai breve, si debbono sostenere le molto deboli forze del cuore mediante iniezioni di caffeina e di olio canforato; subito dopo, si pratica un'ipodermoclisi di 300 gr. di soluzione fisiologica.

Decorso post-operativo. - L'ammalata ha male sopportato l'intervento: inutilmente si cerca di rialzare le condizioni del cuore. Il polso fino dalle prime ore è di 140-145, quindi di 160. La temperatura non si eleva oltre 38,4 (2ª giornata), e l'ammalata muore nel corso del terzo giorno, in collasso, senza aver presentato alcun fenomeno di reazione peritoneale.

L'autopsia non è permessa.

Esame macroscopico del tumore. - Il tumore, privo del liquido siero-ematico che fuoruscì durante l'atto operativo, pesa gr. 1580. Esso si compone di una massa solida inferiore, che in alto si continua colla parete di una cisti molto voluminosa.

La prima, del volume circa di due pugni riuniti, col massimo diametro trasversale, è alquanto schiacciata nel senso anteroposteriore e va restringendosi dall'alto al basso a guisa di cono irregolare con apice rotondeggiante, in modo da ricordare grossolanamente la forma del bacino. La superficie è bernoccoluta e presenta diverso aspetto a seconda dei punti. La faccia anteriore, in parte lucente, come fosse rivestita di sierosa, è di colorito ros-

sastro ed offre consistenza dura, anelastica: qua e là si trovano sporgenze del volume di una nocciolina o poco più, di colorito rosso-scuro o bluastro, e al tatto molli, elastiche, talune fluttuanti. Al davanti e circa a metà altezza della faccia anteriore, decorre la tuba, di aspetto normale, col legamento tubo-ovarico stirato e infiltrato di sangue.

Le superfici laterali della massa hanno lo stesso aspetto dell'anteriore; invece, l'inferiore e la posteriore, di colorito grigiastro, sono molto più irregolari, a superficie granulosa, meno lucente, piuttosto molle e friabile. Posteriormente poi, si trova una vasta lacerazione, che alla profondità di circa 1 1/2 cm. conduce in una cavità del volume di un arancio, con superficie interna grigiastra, come di tessuto necrotico, e comunicante in alto con la grande cavità cistica.

Al taglio, la massa suddescritta si presenta dura, resistente, in certi punti scrosciante. La superficie di sezione è grigio-rosea, divisa più o meno irregolarmente ed evidentemente in lobi da tramezzi connettivi che sembrano irradiarsi dalle parti centrali. Qua e là si notano delle punteggiature rossastre, e in diversi punti, di solito nelle parti profonde, si riscontrano delle isole estese come monete da 2-5 cent., di aspetto e consistenza d'osso spugnoso imperfettamente calcificato. La sezione dei nodetti bluastri, descritti sulla superficie anteriore, dimostra che questi in parte sono piccole cisti a contenuto ematico, in parte sono costituiti da tessuto roseo o rossastro, molle e lucente.

La porzione cistica superiore presenta la superficie esterna di colorito grigiastro, con chiazze rossigne o bluastre: nella parte alta, in corrispondenza della superficie anteriore, vi si trova aderente qualche fimbria omentale. La parete è cosparsa di nodosità (le parti che apparivano solide all'esame obbiettivo); e quindi lo spessore, che è appena di 2-3 mm. e diventa poco maggiore verso il basso, in corrispondenza dei nodi raggiunge i 2-3 cm. Sulla superficie interna della cisti sono precipitate membrane fibrinose grigio-brune, e, nella parte inferiore, poco al disopra della massa principale del tumore, sporge un nodo grigiastro, rotondeggiante, bilobato, del volume di un mandarino, di consistenza molle, fuorchè nella faccia inferiore che ha consistenza ossea. Alla sezione esso appare per la massima parte necrotico, mentre la porzione ossea ha aspetto finamente spugnoso.

I nodi che si trovano nello spessore della parete cistica, e la cui forma è quella di ovoidi molto schiacciati, sono resistenti al taglio e presentano una superficie di sezione biancastra, fibrosa, con larghe screziature rossastre e isole di aspetto d'osso spugnoso.

In nessun punto del tumore, che viene sezionato ampiamente e in diversa direzione, si riscontrano aspetti o strutture essenzial-

mente diverse da quelle descritte e tali da far sospettare l'esistenza di un tumore misto e tanto meno di un teratoma.

Quanto agli annessi di sinistra, la tuba non presenta alterazioni rilevabili; l'ovaio è leggermente aumentato di volume e contiene, oltre a un residuo di corpo luteo, numerose cisti superficiali e profonde, parte a contenuto ematico, parte a contenuto incoloro, vitreo.

Esame microscopico. - Per questo esame vengono presi in considerazione frammenti di tutte le parti del tumore, delle due tube e dell'ovaio sinistro.

Microscopicamente dobbiamo distinguere:

1° Zone di tessuto sarcomatoso con trabecole osteoidi od ossee (costituenti la massima parte della neoplasia);

2° Zone di tessuto sarcomatoso con blocchi di cartilagine (riscontrate in un nodo della parete della cisti e in un piccolo frammento della parete posteriore della massa principale);

3° Zone prive di cartilagine e di osso (parete della grande cisti, esclusi i nodi; porzione posteriore ed inferiore della massa principale, e i nodetti della faccia anteriore che furono descritti poco consistenti).

I. — Nelle parti contenenti osso le cellule del tumore hanno forma irregolarmente rotondeggiante, oppure ovale od allungata; il protoplasma è discretamente abbondante, omogeneo, acidofilo: il nucleo, per lo più eccentrico, è di forma rotondeggiante od ovoide e presenta un fine reticolo di cromatina, mentre altre volte è rigonfio o con vacuoli, oppure è in cariocinesi. Frequentemente si riscontrano due o più nuclei nello stesso corpo protoplasmatico; e, d'altra parte, sono piuttosto numerose vere cellule giganti, di forma molto varia, con protoplasma finamente granuloso e numerosi nuclei ovoidi, regolari, situati nella parte centrale (fig. 1). Esse contraggono coi vasi da una parte, con le trabecole ossee dall'altra, rapporti sui quali ci fermeremo.

La sostanza intercellulare è assai scarsa e qua e là finemente fibrillare; in numerosi punti si vede farsi più abbondante, omogenea, assumere con speciale intensità l'eosina o la fucsina acida, e costituire fini trabecole, ai cui contorni sono immediatamente applicate le cellule neoplastiche circostanti.

Estendendosi codesta trasformazione della sostanza intercellulare, alcune cellule sarcomatose restano incluse in cavità relativamente ampie ed irregolari della sostanza fondamentale, e divengono più o meno dentate, così che la trabecola assume un evidente carattere osteoide (fig. 1). Con l'osservazione di preparati in glicerina, colorati con picrocarminio o anche senza colorazione, si vedono codeste cellule inviare nella sostanza fondamentale prolun-

gamenti per lo più brevi, altre volte sufficientemente lunghi da anastomizzarsi con quelli di cellule ossee vicine; anche la sostanza fondamentale appare meno omogenea.

Le cellule del tumore seguono i contorni irregolari e mal definiti delle trabecole osteoidi, e in qualche punto stanno allineate più regolarmente a guisa di osteoblasti, mentre d'altro canto alle insenature delle trabecole stesse sono adattate con discreta frequenza delle cellule giganti, precisamente come gli osteoclasti.

Oltre alle isole ed alle brevi trabecole irregolari osteoidi, nelle parti descritte del tumore, ed ancor più in certi luoghi nei quali il tessuto sarcomatoso, per l'interposizione di una quantità più cospicua di sostanza intercellulare fibrillare, appare più evoluto, si trovano trabecole maggiori di sostanza ossea meno imperfetta, impregnata di sali calcarei, con lacune più strette contenenti cellule stellate assai simili a tipici corpuscoli ossei (fig. 2). Queste trabecole sono tra di loro congiunte in modo da costituire un reticolato corrispondente a quello dell'osso spugnoso, e lungo i loro limiti, assai più netti e regolari di quelli delle trabecole osteoidi, sono spesso disposte ordinatamente delle cellule di aspetto osteoblastico.

Per tutti i descritti caratteri, l'osso spugnoso di queste parti del tumore appare assai evoluto e tipico.

Molta importanza nel tessuto sarcomatoso interposto fra le trabecole ossee hanno i vasi, i quali sono molto numerosi, ampi, provvisti soltanto di una parete endoteliale a cui si applicano direttamente, come un mantello continuo, le cellule neoplastiche. Frequentemente, in immediato contatto con l'endotelio, si trovano delle cellule giganti, che si adagiano con tutto un lato alla parete vasale, oppure si mettono in rapporto con questa mediante prolungamenti protoplasmatici che si insinuano fra cellule sarcomatose più direttamente applicate all'endotelio stesso (fig. 1). In certi punti l'esile parete di questi vasi è scontinuata, ed il sangue s'infiltra fra le cellule del tumore; per effetto dell'emorragia, alcuni fra gli elementi più prossimi alla breccia dell'endotelio vengono trasportati nel mezzo del lume vasale (fig. 3), e quindi sospinti dalla corrente del sangue. Questo processo spiega la presenza relativamente frequente di cellule giganti nell' interno di vasi con parete endoteliale continua ed in luoghi del tumore, nei quali non esistono tali elementi (fig. 2), senza che sia necessario ricorrere all' ipotesi della formazione di cellule giganti dall' endotelio stesso dei vasi sanguigni.

Conseguenza dei suddescritti stravasi sono infiltrazioni emorragiche a focolai più o meno estesi fra gli elementi sarcomatosi, pur non alterati nella loro fine struttura; possono però trovarsi dissociati, pallidi, con nucleo scolorato o quasi, come elementi in via di necrosi, mentre in uno stadio ulteriore si hanno addirittura pic-

cole isole di tessuto necrotico nelle quali persistono tuttora colorabili solo alcuni frammenti di nuclei e leucociti polinucleati.

II. — Porzioni contenenti cartilagine si sono riscontrate, come dissi, solo in un nodo della parete della cisti e in un frammento della massa principale del tumore.

Nel nodo, sparsi in un tessuto sarcomatoso in gran parte necrotico, si trovano blocchi di cartilagine ialina, ai quali si passa gradatamente per trasformazione della sostanza intercellulare in sostanza fondamentale cartilaginea e per modificazioni di forma delle cellule. In alcuni tratti la sostanza fondamentale si infiltra di sali di calce e le cellule divengono in parte dentate a guisa di cellule ossee; d'altra parte si trovano anche trabecole costituite esclusivamente da sostanza ossea. Anche in queste sezioni sono numerosi i vasi e frequenti le emorragie.

Nell'altro frammento la cartilagine è in rapporto con un tessuto sarcomatoso a cellule fusiformi piuttosto voluminose, le quali sono riunite in fasci con diverso decorso, intrecciantisi fra loro. Qua e là la sostanza intercellulare, discretamente abbondante, passa in sostanza fondamentale cartilaginea, mentre le cellule si fanno più globose e si circondano di una capsula ampia, che può però mancare nelle zone di passaggio. Nell'interno della stessa capsula possono riscontrarsi due o tre cellule cartilaginee.

Infine, in tratti piccoli, ma sparsi in discreto numero nei blocchi cartilaginei, si osserva qui pure lo stesso processo, or ora descritto, di ossificazione della cartilagine, la cui sostanza fondamentale s'infiltra di sali di calce ed acquista i caratteri istologici della sostanza fondamentale ossea, mentre le cellule cartilaginee si fanno dentate a guisa di cellule ossee.

I blocchi cartilaginei nelle parti, in cui non sono in diretta continuazione col tessuto sarcomatoso, hanno limiti molto netti.

III. — Le parti che non contengono nè cartilagine nè osso, hanno struttura di sarcoma a cellule fusiformi, oppure a cellule polimorfe e giganti.

La prima varietà si riscontra nella parete della grande cisti, e non presenta particolari sui quali meriti insistere.

Nelle porzioni inferiore e posteriore della massa principale del tumore e nei nodetti molli della faccia anteriore di questa si trovano invece zone ricche di cellule giganti, sparse fra cellule polimorfe e frequentemente situate in immediato contatto coll'endotelio dei vasi sanguigni (fig. 4). Questi sono invero molto numerosi, e spesso anche quì con parete discontinua, dando luogo ad abbondantissimi stravasi.

La forma delle cellule giganti è di solito ovoide o tondeggiante; le dimensioni variano da 20-25 μ a un volume molto maggiore (ad

es.: μ 138 × 94; μ 119 × 91; μ 171 × 29, ecc., ecc.). I nuclei sono per lo più molto numerosi, tanto che, accanto alle cellule che ne contengono 6-10-20, se ne riscontrano talune con 100-150-200 nuclei, posti nella parte centrale, tutti ovoidi e press'a poco uguali e spesso con disposizione concentrica molto evidente.

In tutte le parti del tumore è negativa la ricerca delle fibre elastiche; così pure non si riscontra alcuna traccia della normale struttura dell'ovaio.

La *tuba destra* e quella *sinistra* appaiono microscopicamente normali. L'*ovaio sinistro* non presenta alcun particolare notevole di struttura, all'infuori di una degenerazione ialina molto avanzata della parete di quasi tutti i vasi arteriosi e venosi anche di piccolo calibro; di essa spesso non resta colorabile che qualche nucleo sparso qua e là in mezzo ad una sostanza omogenea, vitrea, che si tinge leggermente con l'eosina e non dà le reazioni delle sostanze amiloide e mucosa. Normale l'endotelio in tutti i vasi. L'ovaio non apparendo più funzionante, è possibile che codesta degenerazione ialina sia stata favorita dall'approssimarsi del periodo involutivo.

Quanto alle cisti, una di esse, con un contorno di cellule luteiniche, ha contenuto ematico; le altre cavità sono prive di rivestimento epiteliale e ripiene di una sostanza amorfa, tingibile leggermente con l'eosina, oppure di sangue.

*
* *

L'importanza del caso surriferito è essenzialmente anatomo-patologica. Dal punto di vista clinico à uno speciale interesse l'aumento improvviso di volume avvenuto circa due mesi prima dell'operazione, e dovuto senza dubbio ad una emorragia, non infrequente complicanza, del resto, dei tumori ovarici. La formazione delle cavità cistiche osservate nel tumore è dovuta esclusivamente a codesto fatto, che probabilmente in seguito si è ripetuto.

La diagnosi di tumore maligno dell'ovaio era stata fatta in base al rapido sviluppo, alla cachessia, al trovarsi l'utero indipendente dal tumore; lo spostamento dell'utero stesso a sinistra ed il primo insorgere dei dolori a destra facevano presumere trattarsi dell'ovaio destro. Non era stata possibile la diagnosi di natura, deponendo pel sarcoma l'assenza di metastasi ghiandolari, e invece piuttosto pel carcinoma l'apparente fissità del tumore nelle fosse iliache.

Degne di nota sono la mancanza di disturbi mestruali, l'assenza di ascite e la secrezione di colostro.

L'atto operativo, per là mancanza di aderenze di qualche importanza, non offrì speciali difficoltà; la morte fu dovuta unicamente al grave stato di anemia e cachessia. Per quanto poi non si sia potuto fare la sezione del cadavere, l'accurata ispezione dei visceri addominali, compiuta durante l'atto operativo, permette di escludere la presenza di nodi neoplastici in qualcuno di essi.

Per ciò che riguarda i caratteri anotomo-patologici del tumore, già macroscopicamente esso offriva la particolarità insolita della presenza di parti con l'aspetto di osso spugnoso, più o meno resistenti al taglio. Microscopicamente l'interesse del caso è posto appunto nella presenza di cartilagine e di osso fra il tessuto sarcomatoso, come pure nel numero e nel comportamento delle cellule giganti; struttura che non avrebbe riscontro, per quanto io so, con quella di altri tumori ovarici. Invero la presenza di osso e cartilagine in sarcomi dell'ovaio non fu descritta all'infuori dei casi, non frequenti del resto, in cui il sarcoma era sorto su un preesistente teratoma (1), come fanno fede anche i più recenti e completi trattati di anatomia patologica (ad es. l'ultima edizione del Kaufmann) e le monografie che trattano di tumori ovarici. Codesta successione o combinazione è però assolutamente da escludersi nel caso in parola, sia per non aver riscontrato nè macro -, nè microscopicamente alcuna parte che ricordasse un teratoma, sia per l'intima struttura del tumore, per cui la presenza di osso e cartilagine appare strettamente legata alla natura, per così dire, specifica degli altri elementi del tumore; infatti, come risulta dalla descrizione istologica, si ha a che fare con un tumore a caratteri del tutto simili agli osteosarcomi dello scheletro, e nel quale può essere seguita passo passo l'evoluzione della neoformazione ossea e cartilaginea dagli elementi del sarcoma.

Desidero soltanto richiamare ancora l'attenzione sulle cel-

---

(1) Vedi ad es. Schwertassek. *Arch. f. Gyn.* Bd. XLVII. S. 568.

lule giganti, il cui rapporto spesso così intimo coi vasi ho creduto opportuno fare oggetto di particolari indagini. Mai ho potuto, a questo proposito, riscontrare la sostituzione dell'endotelio vasale con una o più di codeste cellule; soltanto in una sezione, in corrispondenza di parti a struttura osteoide, ho osservato due immagini in cui una cellula gigante applicata direttamente all'estremo di un capillare sezionato obliquamente, aveva l'apparenza di un gettone pieno, proveniente dal capillare stesso. Si sarebbe cioè potuto pensare all'eventuale origine di cellule giganti dai vasi come gettoni che poi, separati, avrebbero assunto il peculiare aspetto di elementi polinucleati. Sezioni in serie fatte allo scopo di risolvere questo quesito non hanno però permesso di concludere in tal senso, non essendo più apparso un rapporto così intimo della cellula gigante col vaso, dal cui lume veniva separata a mezzo dello strato endoteliale.

Con l'esame dei miei preparati non è quindi possibile portare appoggio all'opinione di Levschin (1), che descrisse la formazione di corpi protoplasmatici polinucleati nella neoformazione di capillari nel midollo osseo; la stessa che più tardi sostenne J. Schaffer (2), studiando il processo di ossificazione del mascellare inferiore embrionale, e che pei sarcomi sosteneva, fra altri, il Ritter (3) a proposito delle epulidi.

Codeste vedute sono contrarie, del resto, all'ipotesi del Kölliker, secondo il quale gli osteoclasti deriverebbero dagli osteoblasti. Ora, che un processo istogenetico analogo sia in giuoco nella formazione delle cellule giganti del nostro tumore, si può pensare in base al frequente riscontrarsi di termini di passaggio alla cellula gigante dalle cellule polimorfe mononucleate del sarcoma, che hanno carattere osteoblastico (fig. 1).

È probabile però che la presenza del vaso abbia un'im-

---

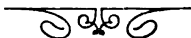
(1) Levschin. *Mélanges biologiques*. 1872, T. VIII, p. 307 (citato da v. Ebner in *Kölliker's Gewebelehre*, Bd. III, 1902, S. 673).

(2) J. Schaffer. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. 32. 1886.

(3) Ritter, *Deutsche Zeitschr. f. Chir.*, Bd. 54, 1899.

portanza diretta sulla formazione di cellule giganti dalle mononucleate, come è provato, oltre che dai frequenti intimi rapporti fra quelle e i vasi, intorno o vicino ai quali si trovano pure in maggior copia, anche dal fatto che il mantello sarcomatoso perivasale è quasi sempre dato da elementi più voluminosi e più spesso in cariocinesi che non quelli del tessuto circostante, e può contener cellule con due o tre nuclei, anche in zone prive di cellule giganti.

Come spiegare ora la genesi di un tumore dell'ovaio per nulla dissimile, come già osservai, dagli osteosarcomi dello scheletro? Si potrebbe per questo formulare l'ipotesi dell'inclusione di una matrice embrionale di natura osteogenica, avvenuta probabilmente nel periodo iniziale della formazione dell'eminenza germinale, quando l'abbozzo dell'ovaio era situato in stretta vicinanza della colonna vertebrale; ed è grandemente interessante, sotto questo punto di vista, che, mentre nel testicolo e nell'ovaio stesso i neoplasmi cui si attribuisce codesta origine e che contengono cartilagine ed osso corrispondono a tumori misti, nel nostro caso invece si tratta di un tipico osteosarcoma.



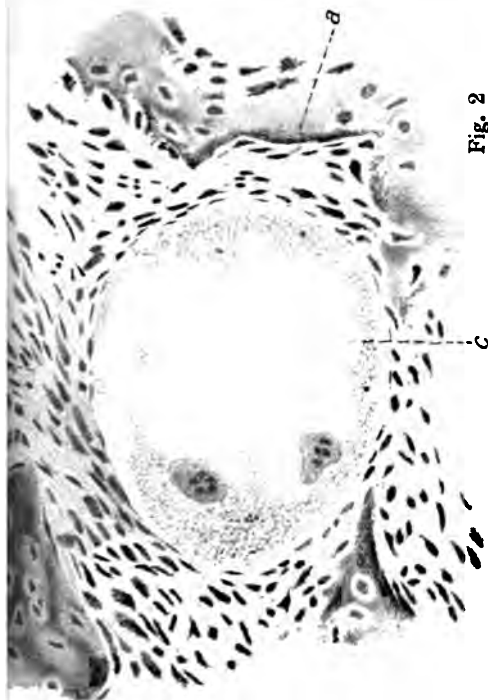


Fig. 2

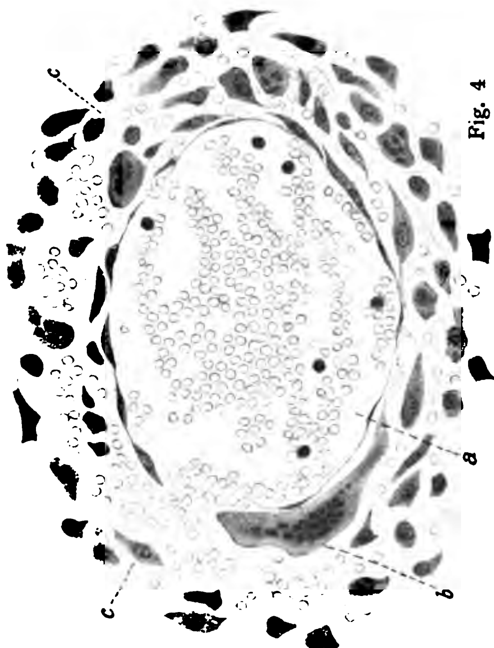


Fig. 4

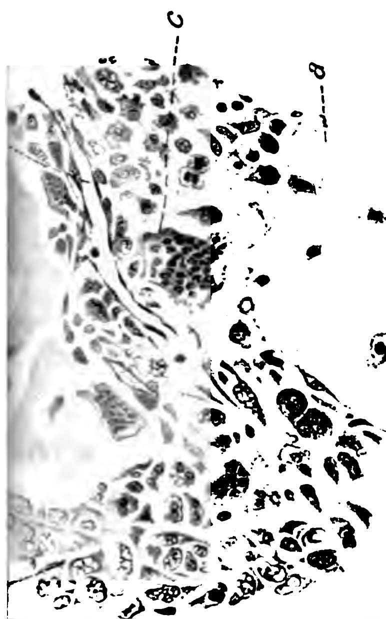


Fig. 1

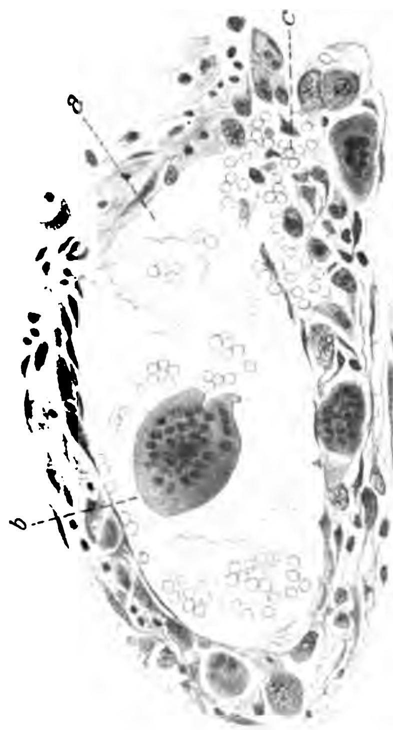


Fig. 3

e da C. Angerer & Göschl, Vienna

Spiegazione delle figure (Tav. VII)

Fig. 1 (Leitz oc. 3, obj. 4). — Vista d'insieme. *a*) sostanza ossea rudimentale; *b*) cellule sarcomatose; *c*) cellula gigante; *d*) vaso.

Fig. 2 (Koristka oc. 3, obj. 6). — *a*) Sostanza ossea più evoluta che quella rappresentata nella figura 1; *b*) cellule sarcomatose fusate; *c*) ampio vaso sanguigno contenente due cellule giganti libere in mezzo al sangue.

Fig. 3 (Koristka oc. 3, obj. 6). — *a*) Vaso sanguigno con parete scontinuata; *b*) cellula gigante trasportata nell'interno del lume vasale; *c*) sangue infiltrato fra le cellule del tumore.

Fig. 4 (Koristka oc. 3, obj. 6). — Tessuto sarcomatoso a cellule polimorfe in una zona priva d'osso. *a*) vaso a largo lume con parete non continua; *b*) cellula gigante adagiata alla parete endoteliale e circondata da globuli rossi stravasati; *c*) cellule sarcomatose.



ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 15.

Istituto d'Igiene della Regia Università di Torino
(diretto dal Prof. L. Pagliani)

Dottor **P. BANDINI**

CONTRIBUTO ALLA CONOSCENZA DEI CORPI DI NEGRI NELLA RABBIA (1)

(Tav. VIII)

Dopo che Volpino ebbe messo in evidenza nell'interno dei corpi di Negri di cani rabbiosi dei particolari corpiccioli basofili, di grandezza e di forma assai diversa, mi sono proposto di studiare se tali corpiccioli siano un reperto costante nel sistema nervoso di altri animali infetti di rabbia, e se eventualmente esistano delle differenze fra i corpuscoli di Volpino nella rabbia dei diversi animali.

Per ora renderò conto delle osservazioni fatte su otto cervelli di conigli, infettati di rabbia con l'iniezione subdurale, su un cervello di uomo e su uno di vitello.

I pezzetti di cervello, ed a preferenza di corno d'Ammone, venivano fissati in alcool, o in sublimato saturo, o in liquido di Schaudinn, e le sezioni microscopiche colorate con l'ematossilina ferrica di Heidenhain e la miscela di bleu di metilene ed eosina di Ehrlich.

---

(1) Comunicazione fatta alla R. Accademia di Medicina di Torino nella seduta 3 giugno 1904, con dimostrazione di preparati.

Con quest'ultimo metodo ottenni ottimi risultati, specialmente in quei casi nei quali i corpi di Negri si presentavano di piccole dimensioni, come occorre di osservare il più delle volte nel coniglio; quando invece i corpi di Negri erano grandi, come quelli che riscontrai nel vitello, anche l'ematossilina ferrica mi rese ottimi servigi, poichè mi permise di scorgere i corpuscoli descritti da Volpino anche negli spazi chiari più piccoli del corpo di Negri; ciò che raramente riesce nei preparati colorati con la miscela di Ehrlich.

Nei cervelli dei conigli da me esaminati, per ciò che si riferisce alla morfologia dei corpi di Negri, ho riscontrato che accanto a prevalenti forme rotonde, con uno spazio grande al centro ed all'intorno di questo degli spazi più piccoli, si notano forme ovali, con spazi irregolamente disseminati e di grandezza pressochè uniforme.

Per ciò che riguarda la grandezza, ho veduto che i corpi di Negri si presentano quasi sempre assai piccoli. Riguardo al numero, sebbene non vi sia costanza, posso dire che esso è assai cospicuo e che, il più delle volte, due o tre corpi di Negri sono contenuti nello stesso elemento nervoso. Una sola volta mi occorse di trovarlo scarso e qui i corpi di Negri erano quasi sempre unici nelle singole cellule nervose.

In tutti i conigli esaminati mi fu facile di mettere in evidenza i corpuscoli di Volpino, che in forma di punti, di anelli, o di grani più o meno irregolari e spinosi, spiccavano per il loro colore bleu scuro nelle cavità chiare dei corpi di Negri.

Di questi corpuscoli ne trovai per lo più uno solo dentro la cavità centrale dei corpi di Negri, assai raramente ne vidi due, contenuti nella stessa cavità centrale.

Solo eccezionalmente vidi dei corpuscoli a forma di bastoncino, simili a quelli che in gran numero ha trovato il Volpino nel cane.

Fra i cervelli di coniglio che ho esaminati, uno era di un animale morto 41 giorni dopo l'infezione. Su questo esercitai con particolare attenzione il controllo del numero e della grandezza dei corpi di Negri e delle qualità dei corpuscoli di Volpino, per vedere se nel periodo di incubazione, ecce-

zionalmente lungo, si fossero maturati dei fenomeni di accrescimento e di moltiplicazione che potessero gettare qualche lume sulle trasformazioni che compiono i corpi di Negri nell'interno dell'organismo animale.

Però non sono riuscito a stabilire qualsivoglia differenza rispetto ai corpi di Negri e al loro contenuto in questo animale, in paragone con gli altri sette, morti fra il quindicesimo ed il ventesimo giorno.

L'esame del cervello rabido di uomo mi offerse un reperto assai simile a quello riscontrato nel coniglio, per ciò che si riferisce alla morfologia del corpo di Negri ed a quella dei corpuscoli di Volpino; ricorderò soltanto che i corpi di Negri si presentavano relativamente scarsi nel corno d'Ammone e per lo più di dimensioni ancora più piccole di quelle osservate nel coniglio.

L'esame del cervello rabido di vitello invece mi presentò particolari differenze. Qui trovai nel corno d'Ammone un numero grandissimo di corpi di Negri, i quali erano contenuti nelle cellule in numero cospicuo, persino di 8 o 10 per ciascun elemento.

Accanto alle forme descritte per il coniglio e per l'uomo, notai in questo cervello dei corpi di Negri con due spazi circolari grandi, presso a poco eguali, e così vicini tra di loro che, in corrispondenza del piano meridionale del corpo, i loro contorni si toccavano.

Notai inoltre una grande varietà nelle dimensioni dei corpi di Negri, tanto che nello stesso preparato spesso potei trovare tutti i termini di passaggio tra corpi relativamente grandi e corpi piccolissimi; quanto alla forma e alla struttura, invece, non osservai differenza fra i corpi di grande e quelli di piccola dimensione.

Mentre nei cervelli di coniglio e di uomo, come ho già detto, i corpuscoli di Volpino si presentano prevalentemente di forma rotonda, nel cervello di vitello essi sono allungati, ora sottili, ora piuttosto tozzi. Il loro numero e la loro disposizione nell'interno degli spazi chiari dei corpi di Negri variano: per lo più ne trovai uno solo in ogni spazio, qualche volta ne vidi due disposti parallelamente od a V, di rado ne

incontrai tre e più senza ordine fisso. Del resto, accanto a questi corpuscoli di forma allungata, riscontrai pure qualche anello e qualche granulo rotondo, questi ultimi il più delle volte contenuti negli spazi più piccoli del corpo di Negri.

Un reperto che mi riuscì nuovo fu quello di piccoli tratti basofili costituenti una linea spezzata; non sono in grado, per ora, di dare un' interpetrazione di queste figure, nè posso affermare che esse corrispondano piuttosto alla frammentazione di un corpuscolo unico che all'unione di corpuscoli distinti in un ordine prestabilito.

Approfittando dell'evidenza dei miei preparati, ne ho tratto alcune immagini fotografiche che sono riprodotte nella tavola annessa a questo lavoro. Da tali fotografie si rileva abbastanza chiaramente l'esistenza e l'ubicazione dei corpuscoli di Volpino dentro al corpo di Negri.

Nella figura 2 si vede una cellula nervosa del corno d'Ammone di vitello, contenente un grande corpo di Negri con uno spazio chiaro grande al centro, e dentro di questo un filamento scuro, il corpuscolo di Volpino a forma allungata; nelle figure 1 e 3 sono rappresentati due piccoli corpi di Negri del cervello di coniglio, con corpuscoli di Volpino puntiformi.

Dopo essermi persuaso che il reperto rilevato da Volpino nel cane può essere riscontrato anche in altri animali, ed è quindi assai costante, ho voluto esperimentare se i corpuscoli basofili, che di certo hanno una particolare costituzione in confronto col resto del corpo di Negri, si dimostrassero resistenti, come questi, alla putrefazione, e, per conseguenza, se fosse possibile di fare la ricerca dei corpuscoli basofili anche nei cervelli non del tutto freschi, quali sono quelli che ordinariamente vengono sottoposti all'esame del perito igienista.

Avuto pertanto a mia disposizione conigli rabidi negli ultimi momenti di loro vita, li uccisi, ne tolsi immediatamente il cervello e subito ne fissai un pezzetto, tratto dal corno d'Ammone, in alcool e in liquido di Schaudinn.

Abbandonato poi questo stesso cervello alla putrefazione, di dodici in dodici ore prelevai frammenti di corno d'Am-

mone, che fissai e poi colorai coi soliti metodi. Sebbene, data la stagione e l'esposizione all'aria del cervello, la putrefazione si fosse svolta con grande rapidità, fino al terzo giorno, nel quale il tessuto nervoso era ridotto in una poltiglia informe, potei riscontrare e ben mettere in evidenza con le opportune colorazioni i corpuscoli di Volpino contenuti nei corpi di Negri, e mi persuasi che essi non subivano notevoli trasformazioni.

Riassumendo concludo:

1. Che i corpuscoli di Volpino sono un elemento costante nei corpi di Negri, provenienti da cervelli rabidi di animali di diversa specie;

2. Che non si possono seguire delle trasformazioni dei corpi di Negri e dei corpuscoli di Volpino in rapporto col periodo di incubazione della rabbia del coniglio;

3. Che i corpuscoli di Volpino resistono come i corpi di Negri, nei quali sono contenuti, lungamente alla putrefazione.



Spiegazione della Tavola VIII.

Le fototipie della Tavola VIII. sono riproduzioni di microfotografie senza ritocco.

Le microfotografie furono fatte con l'obbiettivo 1|15 semi-apoc. Koristka, e l'oc. comp. N. 6.

Per evitare qualsiasi modificazione delle fotografie, le ho fatte riprodurre schematicamente qui sotto, ed ho introdotto i richiami in questi schemi.

Fig. 1

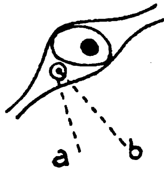


Fig. 2

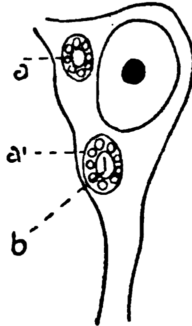


Fig. 3

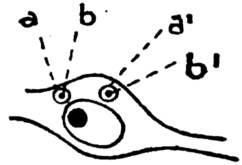


Fig. 1. — Cellula nervosa del corno d'Ammone di un coniglio rabido. Colorazione: soluzione Ehrlich. Ingrand.: 1800 diam. Nel corpo di Negri (*a*) al centro si nota un corpuscolo basofilo (*b*) in forma di punto.

Fig. 2. — Cellula nervosa del corno d'Ammone di un vitello rabido. Colorazione: Ematossilina ferrica Heidenhain. Ingrandimento: 2760 diam. Nel corpo di Negri (*a*) si nota un corpuscolo basofilo (*b*) in forma di bastoncino.

Fig. 3. — Cellula nervosa del corno d'Ammone di un coniglio rabido. Colorazione: soluzione Ehrlich. Ingrand.: 1800 diam. Nei corpi di Negri (a, a_1) al centro di ognuno si nota un corpuscolo basofilo (b, b_1) in forma di punto.



Fig. I.

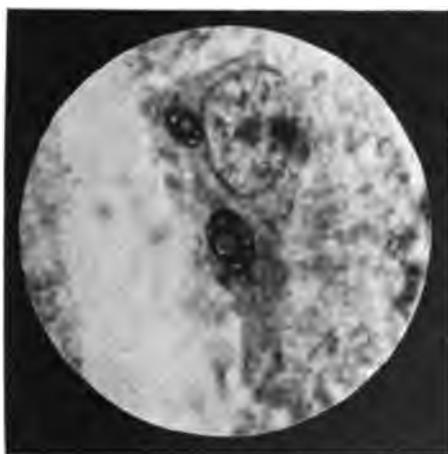


Fig. II.



Fig. III.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 16.

SUI FENOMENI CHE SI OSSERVANO NELLA MUCOSA del canale digerente durante lo sviluppo del feto umano

Nota riassuntiva del Prof. **R. FUSARI**

In una comunicazione da me fatta alla R. Accademia di medicina di Torino il 19 febbraio del corrente anno e nel mio lavoro sui villi intestinali, inserito nel volume pubblicato in onore dell'egregio collega Prof. Bozzolo, io feci osservare che nella letteratura embriologica esisteva una importante lacuna circa al modo con cui i villi fetali si modificano per dar luogo alle forme che si osservano nel neonato e nell'adulto e però già fin d'allora mi proposi questa tema di studio. Il materiale opportuno, tratto da feti umani, venne da me raccolto il più possibilmente fresco, e specialmente lo devo alla gentilezza del Prof. Vicarelli dell'Istituto ostetrico di Torino e del Prof. Raineri della Scuola ostetrica di Vercelli, i quali io sentitamente ringrazio.

Il detto materiale avanti di venire fissato era da me esaminato fresco al microscopio binoculare Greenough e fu in questa operazione preliminare che io potei fare un primo importante rilievo, da me comunicato nell'aprile alla R. Accademia dei Lincei. Ebbi allora in esame la superficie mucosa dell'intestino di un feto dell'ottavo mese e notai che, specialmente nella porzione digiunale, essa possedeva un colorito diverso da quello che aveva notato in istadi meno avanzati, appariva, cioè, biancastra.

Usando il microscopio binoculare potei rilevare che tale apparenza era dovuta ad una membrana, la quale ade-

riva lassamente al resto della mucosa, tanto che per effetto della semplice lavatura con un sottile zampillo d'acqua, essa in alcuni punti era caduta, in altri sollevata. Per il resto la detta membrama offriva all'esame le stesse particolarità che sono proprie della mucosa dell'intestino di feti meno sviluppati, vale a dire, appariva quasi totalmente formata da villi cilindrici o conici, di cui alcuni, isolati, stavano sospesi nell'acqua. Nei luoghi in cui la membrana era caduta, od in cui aveva sollevata questa colle pinzette, la mucosa sottoposta appariva ancora assolutamente integra e fornita di altri villi, ma questi presentavano una forma diversa, erano cioè lamellari, come quelli che si osservano appunto nel digiuno di bambino e di adulto.

Procedendo in quelle indagini trovai ripetuto nel colon e nella porzione pilorica dello stomaco lo stesso fatto. Nel colon la membrana mucosa biancastra portava villi e sotto a questa appariva la lamina mucosa profonda, che ne era affatto priva e mostrava nettamente gli sbocchi delle ghiandole. Questi erano così fitti da dare alla superficie l'aspetto di un favo. I limiti fra i detti sbocchi erano costituiti solo da sottili creste, ed i punti nodali erano così regolari da fare difficilmente sospettare che in loro corrispondenza avesse avuto luogo l'impianto dei villi caduti.

Per la importanza degli accennati reperti io ebbi cura di ottenere da quei preparati delle fotografie stereoscopiche, che insieme ai preparati microscopici ho presentate all'Accademia di medicina nella seduta del 17 giugno.

Le mie osservazioni microscopiche sul materiale fissato per lo più nel liquido di Zenker non sono ancora a termine, ma già fin d'ora io posso confermare che realmente durante la vita fetale avviene un ricambio della mucosa di tutto il canale digerente dallo stomaco al retto.

A nessuno credo potrà sfuggire la importanza di questo fatto. Avanti tutto si tratta di un fenomeno embriologico quasi assolutamente ignorato; in secondo luogo esso spiega i cambiamenti di forma dei villi intestinali durante lo sviluppo; in terzo luogo, e specialmente, perchè, come vedremo, viene a mettere in nuova luce alcune particolarità le quali seb-

bene siano già state osservate da altri durante lo sviluppo dell'intestino furono tuttavia inesattamente interpretate; in una parola viene a dimostrare un meccanismo di sviluppo della mucosa intestinale che è rimasto fino ad ora affatto sconosciuto.

Ho detto che si tratta di un fenomeno embriologico quasi assolutamente nuovo ed in vero nella letteratura noi ne troviamo solo qualche accenno. Così Valentin nel 1835 ebbe a dire che la mucosa dell'intestino umano consta di due strati e che lo strato interno si distacca per una specie di muta e costituisce il meconio. Questa notizia è riportata nel trattato di embriologia di Bischoff, edito nel 1842, ma in seguito fu totalmente dimenticata. Un altro accenno si trova nel lavoro di Daria Schirman (*Verhandl. der phys-med. Gesellschaft zu Würzburg, Bd. XXXII, 1898*) e si riferisce solamente ai villi del colon di cavia. Secondo la detta osservatrice la base dei villi embrionali del colon è utilizzata a formare le ghiandole intestinali, il resto dei villi scompare per necrosi o per degenerazione. Ella si affretta ad aggiungere che in altri mammiferi i villi del colon sono utilizzati per intero a formare le ghiandole. E questa l'opinione più antica emessa da Brand, accettata e riportata da Koelliker nel suo trattato di embriologia ed ultimamente sostenuta anche da Patzelt: invece Voigt nel 1899 ed Hilton nel 1902 hanno ammesso che i villi del colon scompaiono semplicemente in conseguenza del grande accrescimento di questo segmento dell'intestino in lunghezza e diametro.

Io non istarò qui a riferire minutamente sui reperti che ho finora ottenuti, ciò mi riservo di fare col necessario corredo di figure e cogli opportuni richiami bibliografici al termine delle mie ricerche, per il momento mi limito a richiamare l'attenzione sui seguenti punti principali.

1. — Una volta che sono sviluppati i primi villi o le prime creste del canale digerente cessa nell'epitelio che riveste questi organi ogni manifestazione di attività formativa.

2. — Rimane solo proliferante quella parte dell'epitelio della mucosa gastroenterica che tappezza i fondi ciechi o infundiboli i quali stabiliscono il passaggio da villo a villo.

ed erroneamente già dalla loro prima formazione furono in generale considerati come abbozzi delle ghiandole.

3. — Il tessuto connettivo reticolare, che forma la lamina propría della mucosa, presenta manifesti segni di un continuo accrescimento: questo ha luogo nelle tre dimensioni dello spazio e perciò non solo partecipa al progressivo allungamento del tubo digerente ed all'accrescimento del suo diametro, ma tende anche a fare aumentare di continuo lo spessore della stessa lamina propria.

4. — Appunto per il progressivo ispessimento della lamina propria i focolai di produzione epiteliale, a cui ho accennato, hanno continuamente la possibilità di affondarsi nella medesima e di inviare in questa nuovi gettoni cavi, i quali sviluppandosi, e per conseguenza distendendosi ed in taluni casi anche connettendosi fra loro, dividono e suddividono la stessa lamina, a mano a mano che questa cresce nello spessore, e sono causa sia dell'allungamento, alla base, dei villi preesistenti, sia della formazione di nuovi villi o di nuove creste e della conseguente delimitazione di nuovi infundiboli.

5. — Siccome sui villi o sulle creste della formazione più recente l'epitelio si comporta come sui villi primitivamente formati, così i focolai di riproduzione epiteliale restano sempre limitati agli infundiboli.

6. — Il processo sopra indicato si ripete più volte ed è causa che il numero dei villi continua ad aumentare e che quelli primitivamente formati continuino ad allungarsi; giacchè mentre questi, già al loro primo apparire, hanno l'apice non molto lontano dall'asse del lume dell'intestino, successivamente il loro apice conserva lo stesso rapporto coll'asse dell'intestino, mentre la loro base se ne allontana a mano a mano che la periferia dell'intestino si allarga.

7. — L'ispessimento della lamina propria ha un limite, e per conseguenza ha un limite anche l'allungamento dei villi. Quando questi organi hanno raggiunta una certa lunghezza, che è variabile a seconda dei diversi segmenti del tubo digerente, la lamina propria comincia a ritirarsi dal loro apice, perciò l'estremità libera dei villi appare vuota nell'interno a

guisa di un dito di guanto. La retrazione del tessuto connettivo dai villi, che probabilmente ha per causa il distendimento della parete dell'intestino, prosegue poi verso la base, cosicchè giunge un tempo in cui la parte epiteliale, non più nutrita, degenera, si necrotizza e cade. Risulta da ciò che i villi tendono sempre ad uguagliarsi in lunghezza, il qual fenomeno, rilevato anche da altri, era attribuito ad un più rapido accrescimento dei giovani villi, rispetto a quelli anteriormente formati.

8. — I villi si staccano quando il processo di degenerazione ha raggiunto una certa estensione, la quale varia da segmento a segmento. In generale ho osservato che nell'ileo cade solo la parte interna della porzione libera, mentre nel canale pilorico, nel crasso, nel duodeno e nel digiuno i villi cadono quasi per intero. Ho notato anche in parecchi casi, e specialmente nel duodeno e nel digiuno, che la degenerazione e la necrosi comprende anche la parte della lamina propria che rimane ancora nel villo. Sulle condizioni che provocano questo fenomeno, che non mi è sembrato costante, io finora non posso dire nulla.

9. — La caduta della parte degenerata dei villi è contemporanea in uno stesso segmento e si ripete certamente per lo meno due volte. Il distacco è preceduto dalla emissione di molto muco da parte delle cellule epiteliali di rivestimento dei villi stessi, il qual muco costituisce una specie di cemento riuniente tutti i villi fra di loro. Perciò, quando questi organi perdono i rapporti di continuità colle loro basi, essi restano pur sempre uniti fra loro dal muco e costituiscono una membrana di aspetto speciale, facilmente sollevabile, la quale riveste internamente la mucosa. E' appunto questa la membrana che si osserva ad occhio nudo nell'intestino fetale del settimo, dell'ottavo e del nono mese, su cui mi sono intrattenuto al principio di questa nota.

10. — Nel crasso il distacco dei villi primitivamente formati non è più seguito da formazione di altri villi, e perciò dopo la loro caduta, gli infundiboli epiteliali sono separati fra loro da creste. Gli stessi infundiboli, anche dopo la caduta dei villi continuano ad affondarsi, a produrre nuove gemme

ed a formare quindi nuove creste, le quali naturalmente sono più basse delle preesistenti; ma tale disuguaglianza in seguito scompare, perchè i margini liberi delle creste più antiche degenerano e si staccano.

11. — Le ultime gemme cave, formate dagli infundiboli quando è cessata la formazione di nuovi villi o di nuove creste, costituiscono gli abbozzi delle *glandulae intestinales* (*Lieberkuehni*).

12. — Nel duodeno gli abbozzi delle ghiandole di Brunner si formano invece molto precocemente, al quarto mese, quando la *muscularis mucosae* non è ancora abbozzata. La loro origine è dovuta agli elementi indifferenziati degli infundiboli, che si trovano sviluppati a quel tempo. In seguito, come nelle altre parti dell'intestino, si sviluppano infundiboli nuovi, ma questi non producono più nuovi abbozzi di ghiandole duodenali. Queste ghiandole, anche quando sono completamente sviluppate, conservano il rapporto cogli infundiboli da cui derivano.

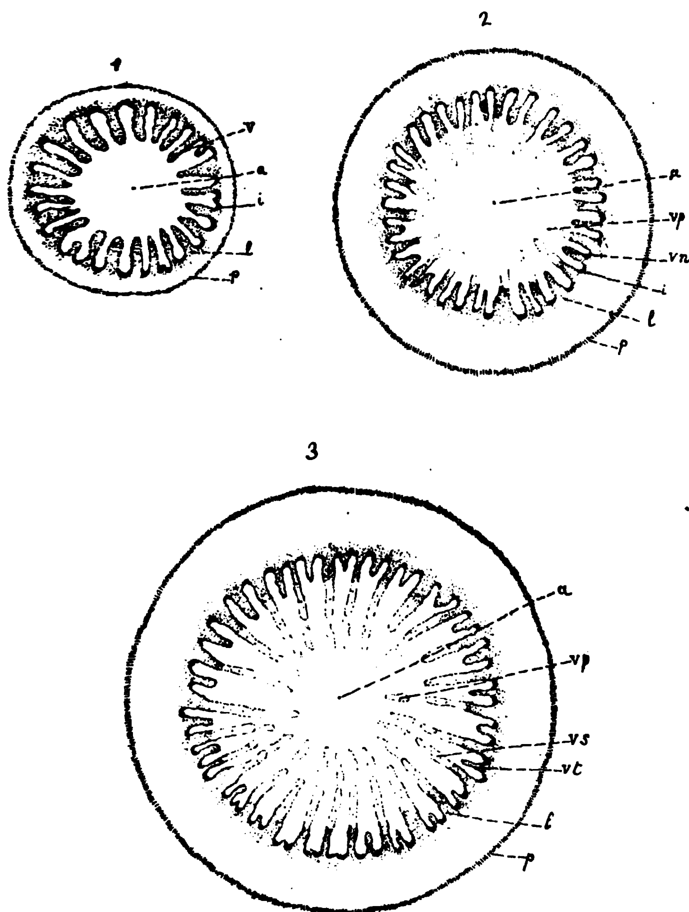
13. — Gli abbozzi delle ghiandole piloriche appaiono molto più tardi e sempre per opera dell'epitelio indifferente degli infundiboli. Sebbene la loro comparsa sia tardiva, pure anche dopo la medesima si formano gemme infundibolari nuove e dai nuovi infundiboli si hanno altri abbozzi ghiandolari. Nel corpo e nel fondo dello stomaco, cioè nella regione delle ghiandole gastriche proprie, si verificano gli stessi fatti. Solo è da aggiungere che in questa regione i villi scarseggiano e gli infundiboli sono in generale separati da creste, le quali a seconda del tempo di loro comparsa appaiono più o meno alte, ma che in seguito si fanno tutte uguali per mezzo dello stesso processo indicato per le creste del crasso.

14. — Alcune osservazioni da me fatte sull'intestino di feti di vari mammiferi mi inducono nel sospetto che il meccanismo disviluppo della mucosa gastroenterica da me indicato non sia particolare all'uomo, ma costituisca un fatto generale più o meno evidente a seconda della grossezza dell'animale.

Allo scopo di rendere più facilmente compresa la mia esposizione unisco qui tre disegni schematici, i quali rappresentano

tre stadi diversi dello sviluppo dell'intestino secondo le impressioni che io ebbi dall'esame dei preparati.

Il primo schema corrisponde ad uno stadio in cui i primi villi intestinali (*v*) sono già sviluppati. Questi appaiono divisi



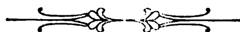
dagli infundiboli (*i*), alcuni dei quali sono raffigurati già sdoppiati per la formazione di nuove evaginazioni. La parte punteggiata (*l*) è la lamina propria della mucosa.

La seconda figura rappresenta uno stadio in cui i nuovi infundiboli, derivati dallo sdoppiamento di quelli primitivi, sono fra loro divisi da nuovi villi (*vn*) e dai villi primitivi (*vp*);

la lamina propria si è già ritirata dalla parte interna di questi ultimi (villi a dita di guanto).

La figura terza rappresenta uno stadio in cui l'estremità interna dei primi villi formati (*vp*), degenerata e distaccata dal resto della mucosa, occupa il lume dell'intestino; con ciò tutti i villi che corrispondono a quelli rappresentati nella fig. 2 appaiono ugualmente lunghi, ma in essi il tessuto connettivo della lamina propria si è nuovamente ritirato (*vs*) e si prepara quindi una nuova muta di questi organi. Nel frattempo per le nuove evaginazioni formate dagli infundiboli del secondo stadio si sono prodotti altri giovani villi (*vt*).

In tutti questi schemi il punto *a* segna l'asse dell'intestino e la linea tratteggiata *p* la periferia. Dal confronto delle tre figure risulta che il progressivo allontanamento della mucosa dall'asse dell'intestino è dovuto da un lato all'affondamento degli infundiboli nella lamina propria, la quale si va continuamente riformando e ritraendo dalla parte interna dei villi, dall'altro lato alla degenerazione ed alla caduta della parte epiteliale dei villi primitivamente formati.



Istituto di Anatomia patologica della Università di Torino
(Prof. P. Foà)

Dott. **A. FABRIS**
Assistente e Libero Docente di Anatomia patologica

SULLA OCCLUSIONE E TROMBOSI DELLE VENE EPATICHE

(Tav. IX)

In una pregevole pubblicazione di Chiari (1) ed in quella più recente di Penkert (2) trovansi con diligenza riassunte le poche e talora incomplete osservazioni casistiche che possediamo intorno alla occlusione ed alla trombosi delle vene epatiche. Nella più parte dei casi descritti la trombosi si manifesta come processo secondario e complicante altre lesioni fondamentali quali il carcinoma, la peritonite cronica, la periepatite fibrosa. Diversa è l'interpretazione che i vari Autori ci danno sulle cause e sulle modalità del processo.

Alcuni Autori (Budd, Quincke) anzi non si pronunciano affatto sulla causa della trombosi; altri, come il Frerichs (3), suppongono che una infiammazione primitiva del periepate e del rivestimento sieroso del diaframma verso il margine posteriore del fegato possa, trasmettendosi alle pareti venose, determinare una trombo-flebite che facilmente può divenire

(1) Chiari, Selbständige Phlebitis obliterans der Hauptstämme der Vv. hep., ecc. *Ziegler's Beiträge*. Bd. 26, 1899.
(2) Penkert, Ueber idiopath. Stauungsleber (Verschluss der Vv. hepaticae). *Virchow's Archiv*. Bd. 169, 1902.
(3) Frerichs, *Klinik der Leberkrankheiten*, 1861.

ostruente. Al modo di vedere di Frerichs si accostano sulla base di osservazioni personali Hainski (1) e Schüppel (2). Hainski ammette che la stessa periepatite agendo sull'organo sottostante, abbia da una parte determinato, per lesione del parenchima, la cirrosi, per diffusione alle vene epatiche, la trombosi di queste. Nel suo caso Rosenblatt (3) (esisteva un cancro del lobo destro del fegato!) presuppone una parziale epatite interstiziale nel periodo fetale con proliferazione del connettivo che sta intorno alla fossa per la vena cava inferiore. Di quà potrebbe essere derivata una compressione delle vene epatiche nel loro punto di confluenza con la cava e consecutiva obliterazione delle medesime.

Lange (4), Eppinger (5), Maschka (6) ricorrono all'ipotesi di una lue costituzionale, onde spiegare le alterazioni del connettivo e dei vasi, che avrebbero determinata secondariamente la trombosi. In questi casi però manca qualsiasi dato anche anamnestico relativo ad una pregressa infezione sifilitica; soltanto nel caso di Maschka esisteva una cicatrice genitale antica di dubbia origine.

Queste osservazioni rappresentano in genere dei processi complicati, in cui la trombosi delle vene epatiche appare come fatto secondario od intercorrente e cede senza dubbio in importanza a quei casi in cui la trombosi e l'occlusione delle vene epatiche rappresentano il processo primitivo, così da formare un quadro patologico a sè, indipendente da malattie che non interessino immediatamente il sistema venoso sovraepatico medesimo.

Il numero delle osservazioni note di quest'ultima specie è ancora più scarso dei casi, diremo così complicati, di occlu-

---

(1) Hainski, *Ein Fall von Lebervenen Obiliter.* I. D. Göttingen, 1884.

(2) Schüppel, Handb. von Ziemssen, 8 Bd. 1880.

(3) Rosenblatt, I. D. Würzburg, 1867.

(4) Lange, I. D. Kiel, 1886.

(5) Citato da Plenkert, l. c.

(6) v. Maschka, Gerichtsärztl, Mittheil., ***Vierteljahrssch.*** *f. ger. Med. Neue Folge.* Bd. 43, 1885.

sione e trombosi delle vene sovra-epatiche or ora ricordati. L'osservazione di Gee (1), sebbene non con assoluta certezza, può essere ascritta a questa categoria. Trattavasi di un bambino di 17 mesi di età, in cui il fegato presentava un aumento di consistenza d'apparenza cirrotica unitamente a segni accentuati di stasi sanguigna (Muscatnussleber). Mancava una comunicazione delle vene epatiche con la cava inferiore. L'A. fa una doppia supposizione: o esisteva un vizio di formazione, per cui le vene sovraepatiche non hanno mai comunicato con la cava e la cirrosi si è sviluppata in conseguenza della stasi provocata da quella anomala condizione di rapporti; oppure il fegato ben conformato è divenuto poi cirrotico per una causa non esattamente valutabile. Per il trasmettersi della infiammazione produttiva dalla capsula del fegato alle vene epatiche ne sarebbe derivato il restringimento e l'occlusione di queste. Gee dà maggior valore di verità a quest'ultima ipotesi, mentre Penkert, per analogia con una sua osservazione di cui diremo, crede piuttosto ad una alterazione di prima formazione.

Nel lavoro di Chiari (2) che riporta lo studio di osservazioni personali, viene stabilita la possibile primitiva esistenza di una flebite delle vene epatiche come causa di obliterazione e di trombosi nel dominio di codesto territorio venoso. Secondo Chiari non si tratta in questo caso di un processo secondario nè propagato e neppure susseguente ad una primitiva trombosi, ma di una vera malattia a sè delle pareti venose sotto forma di flebite conducente a stenosi e progressivamente alla occlusione e trombosi dei rami venosi sovraepatici. La trombosi formerebbe l'epilogo e la chiusura di tutto il processo. L'etiologia rimane oscura; possibile la sifilide costituzionale, il cui sospetto è giustificato secondo l'A. nei casi da lui osservati.

Un'osservazione analoga a quella di Chiari sembra essere

---

(1) Gee, *St. Bartholomews Hospital Report*, 1871, citato da Penkert, Loc. cit.

(2) Chiari, Loc. cit.

quella resa nota da Lichtenstern (1), in cui la flebite obliterante era data da una intensa proliferazione dell'intima, con manifestazioni di cianosi nel fegato ed atrofia delle cellule epatiche.

Più recentemente Penkert (2) fece conoscere un nuovo caso di chiusura delle vene epatiche, riferentesi ad un bambino di 22 mesi venuto a morire con gravi segni di stasi addominale dopo essere stata infruttuosamente tentata l'operazione di Talma. Fu rilevato al tavolo anatomico che la causa di tutta la sindrome morbosa risiedeva in una considerevole stenosi delle vene sovraepatiche al loro punto di sbocco nella cava inferiore. Al di là della stenosi le vene si dilatavano di nuovo, ma spesso erano occupate da trombi ostruenti nello spessore del tessuto epatico stesso, di cui taluno già in via di organizzazione connettiva. L'A. propende a considerare l'alterazione primitiva come un fatto congenito, ammettendo un notevole ostacolo al deflusso sanguigno, in parte compensato dalla formazione di vie collaterali (vene del lig. coronario, pervietà della vena ombellicale) così da rendere possibile per un certo tempo la vita. In conseguenza della trombosi secondariamente intervenuta, l'ostacolo circolatorio deve essersi notevolmente accentuato, così da condurre rapidamente all'*exitus*, a malgrado del tentativo di compenso dovuto all'atto operativo ricordato. I risultati dell'esame istologico, riportati dall'A., non presentano gran che di caratteristico. Osservò che il fegato possedeva il tipo di un organo in istasi notevole, con leggero aumento del connettivo periportale e delle fibre elastiche, con qualche circoscritta e moderata proliferazione di canalicoli biliari. In qualche punto notò ispessimento delle pareti venose, il lume delle vene era frequentemente occupato da trombi, di cui taluni, come fu detto, in via di organizzazione.

Da questo riassunto riguardante le nozioni principali che

---

(1) Lichtenstern. Ueber einen Fall selbst. Endophleb. obl.. ecc. *Prag. med. Wochenschrift*, 1900.

(2) Penkert - Loc. cit.

possediamo intorno alla occlusione e trombosi delle vene epatiche, si può scorgere come le osservazioni casistiche raccolte sieno sensibilmente scarse. Tuttavia, sulla base di quanto è conosciuto a proposito della alterazione di cui ci occupiamo, rimane giustificata una divisione fra l'occlusione e trombosi che può essere manifestazione secondaria di un altro processo fondamentale, e quella che si sviluppa come malattia a sè, per alterazioni primitive inerenti al sistema venoso sovraepatico stesso, sia sotto forma di endoflebite obliterante dei grossi rami, sia sotto forma di occlusione o stenosi congenita per alterazioni fetali o per vizio di prima formazione.

Poco particolareggiati risultano i reperti microscopici riguardanti le alterazioni istologiche del parenchima epatico in conseguenza del vizio di circolazione, che deve necessariamente derivare allorquando un vasto territorio venoso venga ad essere obliterato per trombosi o chiusura di grossi e piccoli rami vascolari. In alcuni casi lo studio istologico viene omesso del tutto e l'osservazione si limita a stabilire una condizione di cianosi e di indurimento del tessuto epatico. Lo studio istologico di altri casi ci riproduce il tipo microscopico di una intensa cianosi, con dilatazione delle vene centrali e dei vasi capillari, stravasi di sangue, atrofia, steatosi e scomparsa delle cellule epatiche.

Talora il connettivo interlobulare appare aumentato, talora si presenta in forma e quantità normale. Non è escluso che nello stesso fegato si possano trovare dei reperti differenti a seconda delle porzioni di tessuto che vengono ad essere esaminate come appare in un caso di Chiari (1) in cui questo Autore potè notare un aspetto differente in diverse parti della superficie di taglio del fegato dovuto al succedersi di aree rosso scure ad aree giallastre. Alle prime corrispondeva microscopicamente una intensa congestione passiva con stravasi emorragici, a cui aggiungevasi una atrofia delle cellule nella porzione centrale dell'acino, con dilatazione, ma senza

(1) Loc. cit.

occlusione, della vena centrale. In queste zone congeste era più abbondante del normale il connettivo interlobulare. Nelle aree chiare invece l'iperemia passiva era appena accennata, bene conservate le cellule epatiche e normale il connettivo interlobulare.

In sostanza si può dire che le alterazioni istologiche descritte dagli Autori nei pochi casi bene studiati e secondo la loro stessa interpretazione corrispondono a gradi più o meno accentuati di cianosi centrale del fegato, fino alla proliferazione interlobulare del connettivo sotto forma di iniziale cirrosi vascolare.

Premesso questo breve riassunto delle principali nozioni riguardanti l'occlusione e la trombosi delle vene epatiche, credo non inutile aggiungere una osservazione personale che si raccomanda non tanto per il suo valore casistico, quanto per i risultati che ci vengono offerti dallo studio istologico un po' particolareggiato delle modificazioni di struttura del fegato stesso. Il caso, del cui studio ho potuto occuparmi per cortese consentimento del prof. Foà, fu raccolto nell'Istituto di Anatomia patologica di Torino ed il reperto necroscopico dell'autopsia eseguita il 13 novembre 1903, in compendio è il seguente:

B. Pietro di anni 16, deceduto il 12 nov. 1903 all'Ospedale di S. Giovanni di Torino (Divisione medica del Prof. Silva).

Cadavere in buon stato di conservazione, alquanto emaciato con ventre tumido. Nulla di notevole alla calotta cranica ed alle meningi. Leggero appianamento delle circonvoluzioni cerebrali; alquanto anemica la sostanza cerebrale, senz'altro di notevole. Alla apertura della cavità addominale fuoriesce abbondante quantità di liquido sieroso emorragico. Cuore di volume e forma normale, nessuna alterazione degli orifizi e delle valvole. Aderenze pleuriche di natura fibrosa. I polmoni si tolgono facilmente, nulla di notevole nel parenchima, tranne edema diffuso. La milza è aumentata di volume, riccamente provvista di sangue, di color rosso scuro intenso. L'arteria e la vena splenica sono pervie. Il peritoneo, specialmente nel suo foglietto parietale, è diffusamente ispessito. Reni di volume normale, senza alterazioni rilevabili. Trombosi venosa recentissima dei vasi venosi mesenterici e pancreatici con infiltrazione emorragica notevole delle tonache dell'intestino tenue. La trombosi occupa anche il tronco portale e

si arresta alle grandi diramazioni intraepatiche della vena porta. Il fegato è alquanto ridotto di volume, consistente più del normale, con zone intensamente rosse ed emorragiche, fra cui spiccano delle aree dove il parenchima ha un aspetto bianco giallastro. Complessivamente i tronchi grossi e piccoli delle vene sovraepatiche sono occupati da trombi, taluni di aspetto recente, altri di aspetto più antico. Mancano i grossi fori di sbocco delle sovraepatiche nella cava; al loro posto non esiste che qualche foro di tenuissimo calibro. La cava appare presso a che normale. Le vene del ligamento coronario presentano un certo sviluppo compensativo ed è evidente il *caput medusae.* Nulla di patologico all'apparato genitale ed agli organi del collo. Non esistono trombosi e segni evidenti di stasi nel territorio di derivazione della cava inferiore.

Dalla storia clinica, che cortesemente fu messa a mia disposizione dal Chiarissimo Prof. Silva, risulta che i genitori del paziente erano vivi e sani, così pure le sue due sorelle. Egli stesso stette sempre bene ed incominciò a lavorare all'età di 12 anni del mestiere di muratore, nè ebbe a soffrire disturbi in conseguenza del suo lavoro. Solo verso la fine di settembre 1903, s'accorse di una certa gonfiezza del ventre, senza però avvertire dolori di alcuna specie. Il 27 ottobre fu sorpreso da forti dolori all'addome, per cui fu dovuto inviare all'Ospedale, dove venne accolto il 3 novembre 1903. Il 12 dello stesso mese morì con progressivo deperimento e con i segni di una grave stasi nel territorio della porta (diagnosi clinica: Pileflebite). Il liquido estratto con paracentesi, il giorno 5 novembre, era ancora giallo citrino limpido, più tardi si fece emorragico.

Come si può desumere dal reperto anatomo-patologico, appare evidente che la lesione primitiva, a cui si debbono ascrivere tutte le successive alterazioni anatomiche del caso in trattazione, consiste in una imperviëtà delle grosse vene sovraepatiche al loro punto di confluenza con la vena cava inferiore. In questa porzione della cava non esistevano che dei minimi fori di sbocco appena sondabili con un sottile filo metallico da siringa di Pravaz. L'intima della cava non presentava alterazioni di rilievo; solo nella regione che presso a poco corrisponde all'imbocco delle due grosse vene sovraepatiche lasciava scorgere un aspetto più bianco tendineo che altrove, ma senza alcun ispessimento da far pensare ad una obliterazione da endoflebite produttiva nel senso di Chiari. Esaminata attentamente questa regione non fu possibile riscontrare un reperto che ci additasse un progressivo processo

di occlusione dei rami maggiori delle vene epatiche, dato che le medesime avessero avuto in origine un normale rapporto con la cava. I grossi rami venosi sovraepatici nell'interno del parenchina epatico erano normalmente sviluppati e distribuiti, mancava adunque solo la congiunzione loro diretta con la cava inferiore. Come fu già detto, solo dei piccolissimi rami venosi sboccavano nella cava, vicino al punto dove normalmente esistono i grossi fori delle sovraepatiche che penetrano nel fegato.

Non ha bisogno di dimostrazione l'insufficienza quasi assoluta, data questa condizione di cose, al deflusso del sangue venoso dal fegato. Ora a noi manca qualsiasi dato per sostenere che originariamente le vene epatiche fossero state in condizioni perfettamente normali e che la occlusione si fosse venuta manifestando progressivamente per un processo cronico produttivo delle pareti venose proprio nel loro punto di unione con la cava, in modo da chiudere in una maniera completa solo la porzione corrispondente delle sovraepatiche. È impossibile ammettere che un processo di questa natura, anche se oramai giunto alla sua ultima fase, non avesse lasciato delle traccie ben visibili e rilevabili sulla cava stessa e nel decorso della parte obliterata delle sovraepatiche. D'altra parte un processo così uniformemente simmetrico urterebbe contro l'ipotesi di una endoflebite obliterante acquisita, circoscritta solo al punto di sbocco delle grosse diramazioni venose, a parte il fatto che non esiste alcuna ragione locale o generale nè anamnestica (nessun dato per ammettere una infezione sifilitica congenita od acquisita) onde spiegarci l'insorgenza della endoflebite. E però appare più conforme al vero la supposizione che si tratti di una malformazione congenita per vizio di prima plasmazione, per cui è venuta a mancare una comunicazione ampia e normale delle vene sovraepatiche con la cava inferiore. Il circolo collaterale compensatore e quel poco di comunicazione diretta che poteva esistere fra la cava ed il sistema delle sovraepatiche, possono fino ad un certo grado spiegarci lo stato di relativo benessere che l'individuo ebbe a godere fino all'insorgere abbastanza improvviso dei gravi disturbi funzionali

del circolo, che condussero rapidamente all'exitus con il quadro anatomo patologico riassunto nel reperto necroscopico. La causa della comparsa di cotesto rapido disordine idraulico, che condusse ad una progrediente trombosi centripeta del sistema portale con imponente ascite ed estesi infarcimenti emorragici dell'intestino, non può essere ricercata se non nella estesa trombosi che, al momento del decesso, aveva, si può dire, invaso nella sua quasi totalità il sistema venoso intraepatico delle vene sovraepatiche.

Prima però di riassumere e collegare tutti questi fatti morbosi in modo da avere un quadro patogenetico complessivo, importa brevemente considerare le condizioni anatomiche ed istologiche del parenchima epatico, al fine di vedere quali modificazioni di struttura sia venuto a subire quest'organo in conseguenza dell'alterazione morbosa fondamentale. Sebbene queste lesioni istologiche del fegato siano da considerarsi, e lo si vedrà meglio trattando del reperto isto-patologico, come secondarie ad alterazioni primitive dell'apparato vascolare e quindi da un punto di vista clinico ed epicritico, passino in seconda linea, pure hanno per noi, da un punto di vista anatomo-patologico, un' importanza essenziale, in quanto ci stabiliscono un tipo di lesione del fegato, secondaria ad un determinato vizio di circolazione limitato all'organo stesso, lesione che diversifica, non solo nei particolari, ma non poco anche nella sua fisionomia generale dal solito reperto di una cianosi centrale.

Come fu di già accennato, il fegato presentavasi alquanto ridotto di volume, non però eccessivamente come in una cirrosi volgare, e di aspetto globoso, con margini abbastanza arrotondati. Il periepate non appariva ispessito ed ovunque levigato e trasparente, lasciava scorgere il parenchima sottostante in istato di apparente minuta granulosità. La cistifellea era mediocremente ripiena di bile e pervie si presentavano le grosse vie biliari. Nessuna alterazione di forma sulla faccia inferiore del fegato ed alla regione dell'ilo. La consistenza dell'organo era decisamente aumentata in maniera uniforme, e dall'esterno il colorito appariva di tinta rosso scura come di fegato congesto. Sulla superficie di taglio che appariva

glabra il parenchima offriva a considerare un aspetto marmorizzato non uniforme, dovuto alla presenza di aree intensamente rosse, quali d'apparenza nettamente emorragica, quali più dalle note macroscopiche di zone in forte congestione, miste ad aree di aspetto biancastro di forma e di dimensioni irregolari variamente frammiste e confinanti con le zone rosso scure. Le superfici di sezione dei rami sovraepatici, e specialmente delle grosse diramazioni venose ben discernibili, apparivano occupate da trombi ostruenti, di cui taluni dai caratteri di trombi più antichi ed altri più recenti. Macroscopicamente le pareti di queste diramazioni venose non lasciavano scorgere nulla di patologico. Le grosse e medie diramazioni portali al contrario erano pervie e lo stesso dicasi dei relativi rami della arteria epatica. Evidentemente l'ostacolo circolatorio proveniva dalla trombosi multipla delle vene sopra epatiche, dappoichè la trombosi del tronco portale e delle sue radici extraepatiche era recentissima e doveva essersi effettuata negli ultimi momenti della vita, mentre in alcuni tronchi delle sovraepatiche già macroscopicamente potevasi sospettare un avviamento alla organizzazione connettiva.

Diremo subito che nei pezzi tolti anche da una identica località dell'organo si nota una varietà di lesioni che si intreccia in un modo complicato, varietà che si ripete però costantemente in ogni punto del parenchima, così che nella sua totalità la lesione istologica può venir considerata, entro certi limiti, abbastanza uniforme. Al fine di rendere più semplice e più breve la descrizione del reperto istologico potremo fermar l'attenzione più specialmente su alcuni quadri del reperto, avvertendo frattanto che vi esistono una quantità di gradi e forme di passaggio che rispecchiano variamente la intensità e la qualità della alterazione istologica in un determinato punto del parenchina epatico.

Anzitutto si possono trovare delle località, di solito però rare e non molto ampie, in cui la struttura e la disposizione del tessuto epatico sono ben conservate, tanto che si potrebbe supporre appartenere il preparato ad un organo non molto discosto dalle sue condizioni normali. La vena centrale è pervia, un po' dilatati forse i capillari intralobulari, bene

costituita la trabecolatura delle cellule epatiche, che presentano il loro protoplasma ed i loro nuclei in istato di relativa integrità. Quando si può osservare un punto di raggruppamento di parecchi lobuli epatici in queste condizioni, si nota che il connettivo e gli organi interlobulari, connettivo, vasi sanguigni e biliari, non eccedono i confini della normalità. Queste zone, in cui il reperto non presenta variazioni istopatologiche rilevabili, corrispondono spesso a quelle aree bianco giallognole di cui si è fatto parola nella descrizione macroscopica.

Altrove compaiono delle aree, in cui, restando abbastanza bene delimitati i contorni di uno o più acini, si nota una considerevole dilatazione capillare che si diparte dalla vena centrale dell'acino, ectatica e turgida di sangue. La dilatazione dei capillari del lobulo si accompagna a manifesta atrofia delle trabecole cellulari, i cui elementi appaiono notevolmente assottigliati specialmente a spese del loro protoplasma e ridotti di numero. Il reperto presenta molta analogia con quanto si osserva nelle comuni cianosi del fegato. In altri punti l'azione dell'alterato circolo si fa notare per fatti più gravi, poichè non si resta nei limiti di una semplice dilatazione dei capillari intracinosi, ma ci si trova dinanzi alla fuoriuscita di sangue dai vasi, in modo che esso va ad infiltrare uno o più acini in maniera diffusa, così che risultano dei piccoli infarti emorragici irregolarmente circoscritti e disseminati nel fegato. Essi corrispondono di solito alle aree intensamente rosso scure di aspetto emorragico sparse nel parenchima, quali furono ricordate nel reperto macroscopico. Le emorragie sono per lo più recenti, poichè ancora osserviamo conservata la forma degli eritrociti e non si nota reazione del tessuto infiltrato. L'infarcimento emorragico è tale che disorganizza al più alto grado il parenchima epatico, del quale non si possono mettere in evidenza che minimi residui in mezzo alla massa uniforme dei globuli rossi.

In altri campi della sezione microscopica sono assai poco delineati i segni della stasi e della emorragia, cedendo il posto ad alterazioni istologiche di natura diversa. Queste alterazioni possono venir comprese nella categoria delle necrosi e necro-

biosi e, per amore di brevità, eviteremo una descrizione singola e minuta di tutte le forme e di tutti i gradi di metamorfosi regressive che si possono rinvenire nei diversi tagli microscopici esaminati e che possono trovarsi variamente riuniti nella medesima località, od anche parzialmente in mezzo ad elementi abbastanza ben conservati. Diremo soltanto che i fatti più comuni di tali metamorfosi regressive ci sono dati dalla vacuolizzazione intensa del citoplasma delle cellule epatiche, dalla plasmolisi più o meno completa, dalla cario e cromatolisi, come pure dalla picnosi ed acromatosi del nucleo, diversamente associate tra di loro. Importante a ricordarsi è una forma di degenerazione del protoplasma che si accompagna per lo più ad acromatosi del nucleo e che si potrebbe denominare vitrea o meglio ialina, inquantochè il protoplasma appare trasparente, omogeneo, ben delimitato nei contorni, spesso aumentato di volume e che assume con l'eosina una tinta rosea diffusa spiccata come di sostanza ialina. Questa forma di degenerazione ha dei caratteri simili alle aree di degenerazione cellulare vitrea che si possono osservare sperimentalmente dopo la legatura del coledoco, come fu messo bene in rilievo da Charcot-Gombault (1) e Foà-Salvioli (2). Quello che maggiormente interessa di porre in rilievo al riguardo di codesti fatti degenerativi, si è il loro modo di distribuzione, inquantochè assai spesso non compaiono come manifestazioni isolate e limitate a singoli elementi, ma si estendono talora uniformemente ad uno o più acini insieme. Questo vale specialmente per la degenerazione ialina degli elementi epatici, così che si possono rinvenire dei loburi interi in cui le cellule funzionali si presentano mortificate pur conservando i rapporti e la disposizione normale. I contorni delle cellule epatiche si distinguono ancora nettamente, solo difetta la visibilità del nucleo, ed il citoplasma ha assunto i caratteri tintoriali e morfologici or ora descritti.

Qua e là gli elementi epatici in queste zone di mortificazione non presentano sempre un protoplasma ialino omogeneo,

(1) *Archives de Phys. nor. et path.*, 1876.

(2) *Archivio per le Scienze Mediche.* Vol. II, 1878.

ma si nota in essi unitamente alla irregolarità del contorno una specie di sfibrillamento e disgregazione del citoplasma stesso che si addimostra come un avviamento alla citolisi e che non rappresenta probabilmente se non una evoluzione ulteriore del processo regressivo che ha colpito di elementi dell'acino in quel posto. Generalmente quando la mortificazione si presenta piuttosto estesa, omogenea ed uniforme, non osserviamo una reazione di rilievo nel tessuto interstiziale dell'acino nè una evidente penetrazione di canalicoli biliari dal connettivo interacinoso nella zona mortificata.

In qualche punto invece, dove la necrosi è circoscritta a pochi elementi, possiamo osservare una immigrazione di leucociti nelle vicinanze di essi e così pure una iperplasia di elementi dei canalicoli biliari, che si internano fra le poche cellule mortificate, unitamente ad una moderata proliferazione del connettivo interstiziale intraacinoso. È probabile che la mortificazione completa e rapida di un acino temporaneamente opponga una specie di barriera, che impedisce la penetrazione secondaria del connettivo periacinoso e dei canalicoli biliari neoformati fino al sopraggiungere della disgregazione degli elementi necrobiotici, e però coteste aree di necrobiosi sono da considerarsi come fatti relativamente recenti, a cui più tardi seguirà una sostituzione connettiva mista a canalicoli biliari, come vedremo in seguito. Difatti, esistono dei punti in cui si può ancora intravedere presso a poco una disposizione lobulare, dove non esiste più se non qualche traccia di elementi epatici in necrobiosi ed in via di citolisi. Per la scomparsa degli elementi epatici e probabilmente anche per un certo grado di attiva proliferazione, risulta invece più evidente la trama connettiva dell'acino, unitamente a canalicoli biliari neoformati, i quali assumono una disposizione raggiata dirigendosi dalla periferia dell'acino verso la vena centrale. Di solito in questo caso gli elementi canalicolari sono scarsamente provvisti di protoplasma con un nucleo allungato, ravvicinati gli uni agli altri in fasci sottili, così che tutto l'elemento viene quasi ad assumere una forma fusata, con l'asse maggiore in direzione centripeta nell'interno del lobulo epatico.

Non è facile dire se questo particolare modo di presentarsi dei canalicoli biliari neoformati dipenda da uno speciale adattamento istologico, forse per difficoltà di penetrazione nell'interno del lobulo epatico, oppure se rappresenti una forma del tutto giovane di proliferazione canalicolare, come è stato ammesso da Stroebe (1) a proposito dei suoi primi due casi di atrofia giallo-acuta studiati in un periodo precoce di evoluzione, in cui la rigenerazione canalicolare aveva appunto detti caratteri, ammettendo che negli stadi successivi le cellule tendano ad evolversi verso una forma cubica.

Non importa insistere su questo particolare che ha più un interesse generale che speciale al caso in trattazione. Sembra però ammissibile che non si possa escludere l'influenza di una accomodazione istologica, non solo per lo studio istopatologico di altri casi di proliferazione canalicolare, ma anche per le risultanze di alcuni saggi sperimentali da me eseguiti allo scopo di studiare cotesta proliferazione. In questi si può vedere che là dove l'elemento biliare tende a penetrare nell'acino e trova una certa resistenza nelle trabecole delle cellule epatiche, si avvia ad assumere una forma allungata. Nel tessuto interacinoso invece gli elementi dei canalicoli anche recentissimamente neoformati hanno per lo più una forma cubica più o meno decisa.

Un reperto che richiama specialmente la nostra attenzione e che dà quasi una fisionomia particolare a tutta la lesione epatica, ci è dato dalla presenza di zone assai numerose ed estese di proliferazione di canalicoli biliari. Diremo subito che questa neoformazione biliare non si può interpretare dal punto di vista morfologico in modo identico alla proliferazione dei canalicoli biliari, che riscontriamo con abbastanza frequenza nei comuni processi cirrotici del fegato. Invero si osserva, in una superficie di sezione corrispondente all'estensione di un buon gruppo di acini epatici, che il contorno di questi è appena segnato da fasci connettivi che

(1) Stroebe, Zur Kenntniss der sog. ac. Leberatrophie, ecc. *Ziegler's Beiträge,* 1897.

fanno pensare al preesistente connettivo interacinoso proliferato. Quivi esiste, oltre all'aumento numerico degli elementi fissi del connettivo, una proliferazione di canalicoli biliari che ricordano per la loro disposizione la proliferazione biliare nel connettivo interacinoso del fegato cirrotico. Nello spazio presumibilmente occupato dalle trabecole di cellule epatiche del lobulo, con la scomparsa di queste, sono venuti proliferando dalla periferia i canalicoli biliari in maniera da formare un intreccio tubulare in tutta la estensione dell'acino. Gli elementi che formano i tubuli epiteliali in queste zone progredite di proliferazione biliare hanno per lo più una forma cubica un po' depressa, presentando di solito un lume meno ampio dei canalicoli, che probabilmente corrispondono per sede al connettivo interacinoso. Sebbene, quando la neoformazione dei canalicoli nella regione del lobulo epatico ha raggiunto un così alto sviluppo, formi un intreccio irregolare di anse epiteliali frammezzate dal connettivo intracinoso proliferato, occupante tutta una estensione corrispondente a parecchi lobuli, pure si può notare una certa tendenza delle anse a disporsi centripetamente, cioè a provenire dalla periferia verso il centro del lobulo stesso. Di questa circostanza di fatto si può restar maggiormente convinti portando la nostra osservazione in punti in cui la proliferazione biliare non è tanto progredita e dove si vedono i canalicoli biliari penetrare dalla periferia del lobulo verso l'interno di esso, quando le cellule epatiche si presentano già in via di dissoluzione. In sostanza abbiamo delle zone estese fittamente sparse per tutto il fegato e comprendenti parecchi gruppi di lobuli epatici, in cui la proliferazione dei canalicoli biliari non si è limitata al connettivo interlobulare, ma, partendo da questo, ha invaso tutto il territorio degli acini in seguito ad una precedente e rapida scomparsa delle trabecole cellulari dell'acino. Ne risultano così delle immagini microscopiche in cui non è dato vedere che un abbondante intreccio di tubuli epiteliali con un connettivo di sostegno proliferato, quasi che ci si trovasse dinanzi ad una neoformazione biliare adenomatosa, salvo, ben s'intende, la mancanza di una decisa atipia nella proliferazione dell'epitelio.

Nella sua essenza cotesto non ha il significato di un fatto nuovo ed isolato nella patologia del fegato ed anzi si raccorda con quanto fu osservato in altre circostanze, in cui ad una rapida mortificazione e scomparsa del parenchima epatico secernente, segue una assai attiva proliferazione dei canalicoli biliari, che tendono a sostituirsi alle cellule epatiche nell'interno dell'acino e forse hanno un significato rigenerativo. Basti citare le prime esperienze sulla legatura del coledoco di Charcot e Gombault (1) e di Foà e Salvioli (2), le più recenti esperienze di Foà (3) sullo stesso argomento, le classiche esperienze di Podwyssozky (4) sulla rigenerazione del tessuto epatico, gli studi istologici sugli esiti dell'atrofia gialla acuta di Marchand (5), Meder (6), Stroebe (7) e Barbacci (8). Recentemente il Ribbert comunicò al Congresso dei patologi tedeschi in Cassel (*Verhandlungen der deut. pat. Ges.*, 1904) i risultati di sue esperienze, in cui, facendo penetrare nel fegato attraverso la porta delle sostanze necrotizzanti, ottenne tali proliferazioni dei canalicoli biliari da rassomigliarle a tumori adenomatosi.

Anche nel caso in trattazione si riscontra una scomparsa dall'acino delle cellule epatiche, dovuta con ogni verosimiglianza al completo disordine circolatorio avveratosi nella compagine del parenchima epatico, a cui ha fatto seguito una notevole proliferazione dei canalicoli biliari che sono venuti ad occupare in larga misura il posto delle trabecole cellulari dell'acino. Prima però di riassumere in un concetto complessivo il significato delle lesioni istologiche descritte, non ci

(1) Loc. cit.

(2) Loc. cit.

(3) Foà, *Memorie della Reale Acc. delle Scienze*. Torino, 1902.

(4) *Ziegler's Beiträge*, 1886.

(5) Ueber Ausgang der acuten Leberatrophie, ecc. *Ziegler's Beiträge*, 1897.

(6) Ibid.

(7) Zur Kenntnis der sog. acuten Leberatrophie. *Ziegler's Beiträge*, 1897.

(8) Ueber Ausgang der acuten Leberatrophie, ecc. *Ziegler's Beiträge*, 1901.

possiamo del tutto dispensare da qualche breve considerazione sull'interpretazione di codesta neoplasia biliare.

Generalmente si ammette (Podwyssozky, Marchand, Meder, Stroebe ecc.) che la neoformazione di canalicoli biliari in queste circostanze abbia un significato rigenerativo, potendo i canalicoli biliari neoformati nel corso di una evoluzione ulteriore trasformarsi in cellule epatiche e concorrere in tal modo ad una ricostituzione più o meno tipica dell'acino epatico. Secondo questi Autori, il caso opposto della formazione di canalicoli biliari a spese delle trabecole di cellule epatiche è assai meno dimostrato e probabile, sebbene taluni osservatori si mostrino molto convinti della possibilità di una trasformazione della cellula epatica in un elemento di canalicolo biliare, come per esempio Josselin (1), Siegembeck van Heukelom (2) e del tutto recentemente Cornil (3).

La risoluzione di questo doppio problema è tutt'altro che semplice, e però non è possibile sulla base di una sola osservazione anatomica giungere a delle conclusioni generali e nettamente formulate. Sarà bene pertanto limitarci all'esposizione di alcuni dati istopatologici che per buona regola non conviene siano del tutto trascurati. Primieramente non sempre in uno o più territori corrispondenti ad acini epatici e con proliferazione canalicolare, diremo così, pseudoadenomatosa, si nota una scomparsa completa delle cellule epatiche. Talora in una zona dell'acino assai limitata ed in mezzo ad un intreccio di canalicoli neoformati assai fitto, possiamo riscontrare qualche piccolo gruppo di cellule epatiche apparentemente normali nella loro espressione morfologica, ben discernibili per la forma e per il netto distacco che dà la colorazione del protoplasma con l'eosina o meglio ancora con l'eritrosina sul rimanente tessuto. Questa circostanza fu messa bene in rilievo anche sperimentalmente da Foà (4), dimostrando che le cel-

(1) Josselin, *Travaux du lab. Boerhaave.* Leide, 1899.

(2) Siegembeck v. Heukelom, Ibid.

(3) Cornil, Sur les lésions des canaux biliaires, ecc. *Arch. de méd. exp.*, 1903.

(4) Foà, Sulla produzione cellulare nell'infiammazione. *Memorie della R. Acc. delle Scienze,* Torino, 1902.

lule epatiche, tagliate fuori dal connettivo neoformato, sono sempre ben differenziabili per le loro proprietà di tinzione dagli elementi dei canalicoli biliari (colorazione con l'eosina), anche là dove questi si dirigono verso le cellule epatiche del lobulo limitrofo. Tali cellule rappresentano con sicurezza degli elementi dell'acino risparmiati dal processo di necrobiosi, e di questo fatto rendono testimonianza e la disposizione e la topografia degli elementi stessi, oltre alla circostanza della loro netta delimitazione con il tessuto vicino. Infatti si può osservare che la neoformazione tubulare dei canalicoli circonda da ogni parte il piccolo gruppo di cellule epatiche, ma si arresta in vicinanza di queste senza confondersi per forme di passaggio con il gruppo cellulare anzidetto. Il distacco quindi è netto, senza forme di transizione tra canalicolo biliare e cellula epatica o viceversa.

Tali gruppi di cellule epatiche hanno la parvenza di essere sopravissute a tutti gli altri elementi specifici del lobulo. Al contrario altrove, specie là dove la proliferazione dei canalicoli biliari è moderata e più scarsa la distruzione di cellule epatiche, possono talvolta sfuggire i caratteri che differenziano bene l'una forma dall'altra; s'intende che non ci riferiamo a semplici modificazioni di forma e di disposizione che possono trovare spiegazione in ispeciali circostanze che agiscono in quel punto. Così può avvenire che alcuni gruppi di cellule epatiche, compresse ed atrofiche, divengano quasi cubiche e schiacciate in senso longitudinale, tanto da assumere qualche rassomiglianza con elementi canalicolari. Esistono invece dei punti, rari se si vuole, in cui un passaggio graduale tra le due specie di elementi sembrerebbe dimostrabile. Un gruppo certamente di cellule epatiche sta in continuità diretta con elementi che vanno a formare un canalicolo biliare, così da mancare un distacco preciso fra le due specie di elementi. Questo reperto, preso in sè e per sè, tenderebbe a dimostrare ed a confermare la possibilità di un passaggio di una forma di epitelio in un'altra, come espressione di un tentativo di compensazione e di rigenerazione del tessuto epatico distrutto od in via di distruzione. Giova però ripetere che sulla base di una singola osservazione non ci è

acconsentito di addentrarci in una questione così importante e d'indole così generale come quella della rigenerazione del tessuto epatico. Se però è lecito esprimere a proposito di questi reperti una opinione un po' soggettiva, si sarebbe inclinati a credere non rappresentare essi forme di transizione fra canalicolo biliare e trabecola epatica ma una semplice apposizione, con diretta continuazione, degli elementi neoformati del canalicolo biliare alla trabecola epatica preesistente e risparmiata da una metamorfosi regressiva ben dimostrabile.

A complemento delle lesioni istologiche finora descritte, conviene fare un breve cenno allo stato delle diramazioni vascolari nell'interno del fegato. Sia detto subito che nel territorio dei rami della arteria epatica e della vena porta le condizioni di forma e di struttura dei vasi si presentano del tutto normali. La trombosi della porta, come fu detto più sopra, incominciava all'ilo e si estendeva perifericamente verso gli organi addominali con i caratteri di una trombosi recentissima, certo causata dal sempre maggiore ostacolo della circolazione attraverso il fegato, mentre le diramazioni intraepatiche della porta erano completamente pervie. Tale trombosi rappresenta senza dubbio l'epilogo della lesione fondamentale ed il fatto ultimo che ha cagionato immediatamente l'exitus. Nel campo invece di distribuzione delle vene sovra epatiche troviamo degli estesissimi fatti trombotici comprendenti vene del più diverso calibro. Già con l'osservazione macroscopica si può notare che i trombi hanno i caratteri che corrispondono ad una epoca di formazione abbastanza recente, mentre altri sembrano di data più antica. L'esame istologico conferma questa nota anatomica, poichè, mentre in alcuni trombi non vi è ancora traccia di organizzazione, in altri invece questa è abbastanza progredita, non però al di là dell'inizio di una organizzazione connettiva. A parte le modificazioni dell'intima che l'accompagnano, non è possibile mettere in rilievo nelle pareti delle sovraepatiche alcuna alterazione istologica e però non è possibile imputare ad una alterazione anatomica primitiva delle tonache vasali delle sovraepatiche nell'interno del fegato la causa della trombosi.

Esaurita così l'esposizione succinta dei dati istologici più salienti, converrà ora cercar di riassumerne le note fondamentali, onde tentar di ricostruire il modo di sviluppo e la progressione delle diverse lesioni istologiche riscontrate nel fegato per metterle in rapporto fra di loro e con la lesione essenziale e primitiva delle sovraepatiche.

Risulta evidente da quanto abbiamo più sopra esposto che nel caso nostro si tratta di una delle rare forme di atresia delle grosse vene epatiche al loro punto di sbocco nella cava inferiore, atresia con tutta probabilità di origine congenita per anomalia di prima formazione. Non possiamo quindi parlare di una flebite obliterante nel senso voluto da Chiari e che risulta così evidente dallo studio delle sue osservazioni. In difetto dei dati istologici e microscopici che Chiari ha messo in rilievo per il processo morboso da lui definito con il nome di flebite obliterante essenziale delle vene epatiche (*selbständige Phlebitis obliterans*) e di qualsiasi altra lesione circostante capace di dimostrarci una secondaria chiusura delle vene sovraepatiche in quella determinata regione, non rimane altra ipotesi ragionevole che quella più sopra formulata, cioè di una anomalia congenita di rapporti fra la cava e le sovraepatiche, come punto di partenza delle condizioni fisiopatologiche che hanno condotto alla trombosi.

La circolazione collaterale ed i piccoli sbocchi diretti saranno stati sufficientemente compensanti fino al sopraggiungere delle pubertà (l'individuo era un po' in ritardo nello sviluppo a paragone della età), in cui per le maggiori esigenze del circolo saranno venute rapidamente aggravandosi le cattive condizioni idrauliche create del vizio vascolare.

Così la stasi nell'interno del parenchima epatico sarà venuta sempre aumentando, fino alle successive manifestazioni trombotiche nel dominio delle sovraepatiche. Vista la diversa età dei trombi occupanti le vene epatiche, appare evidente che la trombosi deve essersi instituita gradatamente e saltuariamente e non tutto d'un tratto nell'intero territorio di quel sistema venoso. Col succedersi e col diffondersi dei fatti trombotici devono essersi venute aggravando notevolmente le difficoltà del circolo intraepatico, cosicchè ben presto la stasi por-

tale venne ad assumere un così alto grado da favorire lo sviluppo rapido della enorme idrope ascite prima e della trombosi della porta e dei suoi rami extraepatici poi, trombosi che fu la causa immediata dell'improvviso aggravamento del paziente e dell'esito letale.

Così da una primitiva atresia delle vene sovraepatiche al loro imbocco nella cava, si è venuta sviluppando una multipla trombosi delle vene epatiche nell'interno del fegato, senza che in queste ultime esistessero precedenti anomalie di distribuzione e di forma od alterazioni nella loro struttura istologica. Di conseguenza non è possibile riconoscere altro momento etiologico essenziale per lo sviluppo dei fatti di trombosi all'infuori delle difficoltà di circolazione, sempre crescenti con lo sviluppo dell'individuo, in conseguenza della atresia delle sovraepatiche in corrispondenza della cava inferiore. Ora, dall'esame dei reperti istologici, è a questa trombosi delle vene epatiche nell'interno del fegato che dobbiamo riferire molte delle alterazioni istologiche più rilevanti precedentemente descritte. La diversa età dei trombi venosi viene a spiegare sufficientemente bene il grado diverso della lesione nei vari punti del parenchima epatico, che ci si presenta in momenti diversi della sua evoluzione a seconda della maggiore o minore distanza dall'epoca in cui in quel dato territorio, con la trombosi del ramo venoso, si sono avverate le circostanze più gravi pel ristagno circolatorio. In vero dall'esame di una serie numerosa di preparati microscopici si ritrae la convinzione, che la maggior parte dei reperti descritti non rappresentino delle lesioni isolate ed indipendenti, ma che attestino invece un nesso graduale di sviluppo da una forma ad un' altra, in dipendenza da un'unica causa primitiva risiedente nella chiusura trombotica dei rami venosi corrispondenti ad uno o più gruppi di lobuli epatici.

Astrattamente non è facile determinare con sicura precisione tutte le circostanze meccaniche di codesto ristagno, date da una parte le precedenti condizioni eccezionali della circolazione epatica e dall'altra l'irregolare modo della distribuzione e dello sviluppo dei trombi, tenuto calcolo ancora della già per se stessa complicatissima circolazione nel fegato. Ad

ogni modo come primo effetto della occlusione delle epatiche in un dato territorio devesi considerare la dilatazione capillare dei vasi intraacinosi, cui non tarda seguire un'infiltrazione emorragica diffusa di tutta la zona di emulgenza di un dato ramo sovraepatico; interviene in seguito o si accentua la fase regressiva delle cellule epatiche, che ad eccezione di pochi esemplari finiscono per scomparire dalla compagine dell'acino, mentre prolifera il connettivo intraacinoso e s'inizia un certo grado d'assorbimento del sangue stravasato e coagulato tra le maglie connettive dell'acino. Oltre che nel connettivo interacinoso l'iperplasia si accentua nell'apparato biliare contenutovi, determinando una notevole proliferazione dei canalicoli biliari che attivamente entrano nell'acino dove sono già quasi del tutto scomparse le cellule epatiche e sostituendosi a queste formano un complesso intreccio di tubuli epiteliali che occupando un buon numero di lobuli danno al tessuto quasi l'aspetto di un adenoma biliare.

Per quanto riguarda un'eventuale significazione compensatrice non si riesce a dimostrare una vera neoformazione, sia pure atipica, di tessuto epatico da una trasformazione di canalicoli biliari, anche se, come fu ricordato, si possono riscontrare dei reperti accennanti a forme di passaggio. Questi rimangono dei fatti isolati non comprovanti una vera ricreazione di tessuto epatico.

L'essenziale però è di aver richiamato l'attenzione sulle particolari modificazioni di struttura del fegato differenti da una comune cianosi, consecutive ad uno speciale vizio di circolo. Questo deriva da una trombosi multipla delle vene sovraepatiche nell'interno del fegato, trombosi secondaria ad una primitiva occlusione dei grossi fori di sbocco delle sovraepatiche nella cava inferiore, probabilmente per un vizio di prima formazione.

Durante la correzione delle prove di stampa è venuto a mia conoscenza un nuovo caso di trombosi delle vene epatiche (Meyster, *Un cas de thrombose des veines hépatiques.* Travaux de l'Institut de Stilling, Lausanne 1904) con accurata esposizione bibliografica.

L'A. attribuisce la causa della trombosi ad una primitiva endoflebite e ravvicina il suo caso alle osservazioni di Chiari, riuscendo ad ammettere in modo estremamente ipotetico una lue costituzionale, che dovrebbe spiegare l'endoflebite.

Spiegazione delle figure

Fig. I. — Zona di proliferazione intraacinosa di canalicoli biliari con residui di trabecole di cellule epatiche.

Fig. II. — Canalicolo biliare neoformato che si continua con le cellule epatiche di un acino.

Fig. 1

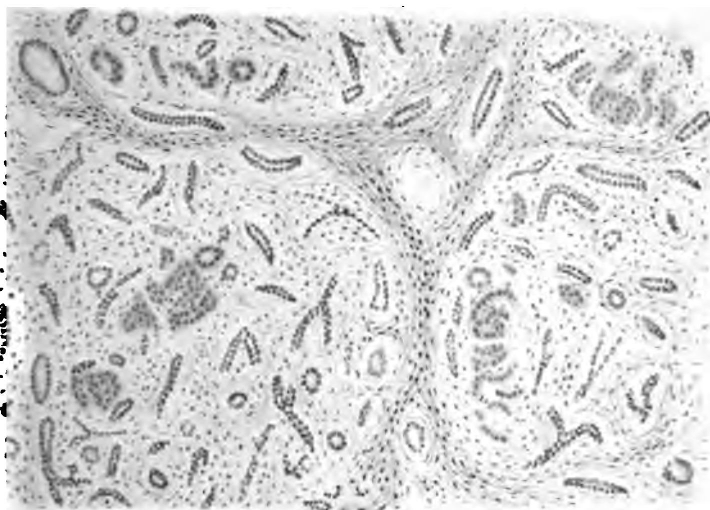


Fig. 2



e da C. Angerer & Göschl, Vienna

Istituto di Patologia generale della R. Università di Torino
diretto dal Prof. B. Morpurgo

Dott. Pietro **RAMOGNINI**

UN CASO DI ACTINOMICOSI PRIMITIVA DELLA PELLE IN UN DITO

(Patereccio actinomicotico)

(Tav. X e XI).

L'actinomicosi umana, descritta per la prima volta da Israël (1) nel 1878, e ben studiata in seguito specialmente dal Boström (2), fu fino ad oggi oggetto di molti lavori, e ormai si può dire che non vi è parte del corpo umano in cui non sia stata trovata, sia come infezione primitiva, sia come infezione secondaria. Il trattare di questa malattia in generale esorbiterebbe dai limiti del presente lavoro; mi limiterò quindi a riferire brevemente i principali dati relativi alla localizzazione primitiva del fungo raggiato nella pelle e più specialmente quelli della infezione primitiva della pelle delle dita.

Poncet denominò *Patereccio actinomicotico* l'actinomicosi delle dita senza tener conto del fatto, se l'infezione fosse partita dalla pelle o dalle parti profonde. La conseguenza dell'essere stata introdotta questa denominazione fu che nella statistica della actinomicosi primitiva della pelle non vennero compresi alcuni casi che ad essa sarebbero appartenuti.

La rarità dell'infezione actinomicotica primitiva della pelle in generale e della pelle delle dita in particolare può essere desunta da tutte le statistiche. Nel 1892 Illich (3) su 412 casi di actinomicosi, raccolti nella letteratura, trovò solo 11 volte l'infezione primitiva della pelle.

In seguito altri casi furono descritti da Monastié (4), Kozerski (6), Rasch (7), Brian (8), Kamen (9), Perrin (10), Lion (15).

Nel 1901 Lieblein (19), dopo un'accurata analisi di tutti i casi descritti dagli Autori, ne raccolse solo 22 di actinomicosi primitiva della pelle, ed a questi ne potè aggiungere tre di propria osservazione, localizzati, uno alla vulva, un altro al cavo plantare ed il terzo alla guancia ed alla palpebra inferiore.

Nel 1902 Böhm (24) descrisse un caso, che finora è l'unico nella letteratura, di localizzazione primitiva alla nuca e Kreibich (25) un nuovo caso di localizzazione alla guancia.

Nel 1903 Sicard (32) illustrò un caso di infezione actinomicotica primitiva della pelle di un dito, che presenta un particolare interesse per la rapidità del decorso, e Malard (33), trattando la tesi del *Patereccio actinomicotico*, ne raccolse 10 osservazioni, delle quali però 3 non danno sicuro affidamento di una esatta diagnosi. Fra questi casi di patereccio sono considerati quello di actinomicosi primitiva cutanea di Sicard ed uno nuovo di Thénevot (31), che, sebbene l'Autore non lo dica esplicitamente, mi sembra possa essere ascritto alla statistica di quest'ultima malattia.

Da quanto ho potuto rilevare, mi sembra che i casi di actinomicosi cutanea primitiva sommino a 28; non posso però affermarlo con assoluta certezza, perchè alcune delle descrizioni di questa malattia lasciano in dubbio se l'infezione della pelle sia stata primitiva o secondaria. Questa distinzione riesce il più delle volte estremamente difficile, perchè, trattandosi di malattia quasi indolente, i pazienti ricercano il consiglio del medico in un'epoca nella quale i tessuti profondi sono anch'essi già invasi dal fungo e non è facile stabilire quale sia stata la porta d'ingresso dell'infezione.

Nel presente lavoro renderò conto di un nuovo caso della rara localizzazione primitiva dell'*actinomices* nella pelle di un dito, e cercherò con una dettagliata descrizione anatomica ed istologica di colmare qualche lacuna, che, per quanto io so, esiste tuttora nella letteratura di questa malattia.

P. G., d'anni 56, contadino, da Montiglio. Nel gentilizio nulla di rilevante. Non fece mai malattie d'importanza.

La malattia presente data da circa quattro anni. Ricorda il malato che in quel tempo, senza causa apparente, comparve sulla faccia dorsale del dito indice della mano destra, in tutta vicinanza

dell'unghia, un nodicino di color rosso scuro, che dopo qualche tempo si coprì di squame, si ulcerò, gemette alquanto pus e quindi scomparve. A questo primo nodo ne seguirono altri che avevano gli stessi caratteri e che ebbero il medesimo esito. La pelle del dito intorno ai nodi aveva un color rossastro ed era alquanto tumida. La lesione era affatto indolente ed il malato perciò non se ne preoccupò.

Questo stato di cose durò circa due anni, dopo i quali il malato cominciò a notare che il dito andava ingrossandosi a livello dell'ultima falange e che altri nodi comparivano sul polpastrello. Nel corso di un anno l'ingrossamento del dito si estese progressivamente ed i movimenti articolari si fecero ogni dì più difficili.

Sul principio del 1903 il malato ricorse finalmente all'Ospedale di S. Giovanni Battista, in Torino, ove fu visitato dal dott. Martino Anglesio, che, sospettando trattarsi di una forma actinomicotica, ebbe la cortesia di sottoporre il malato alla mia osservazione, invitandomi anche a fare le ricerche microscopiche necessarie al fine di stabilire la diagnosi.

Il dito malato presentavasi assai ingrossato, senza essere gran che alterato nella forma, e l'ingrossamento si estendeva fin presso l'articolazione della 1ª colla 2ª falange. La sua consistenza era notevole; in qualche punto però come di parte edematosa. Colla palpazione non si poteva stabilire se l'ingrossamento dipendeva soltanto dalle parti molli o anche dall'osso.

Il malato non accusava dolori spontanei, nè si riusciva a provocarne premendo sul dito; liberi erano i movimenti dell'articolazione fra le due prime falangi, mentre assai ridotti erano quelli fra la 2ª e la 3ª falange.

La pelle che rivestiva la parte ingrossata del dito era alquanto più pallida dell'ordinario e presentava notevoli alterazioni. In prossimità del cercine ungueale e su tutta la superficie dorsale dell'ultima falange si vedevano dei nodi emisferici, alti poco più di 1 mm., di color rosso violaceo. Alcuni di essi erano consistenti e ricoperti da una squama bianca micacea, aderente, o da un ammasso di squame stratificate. Altri, meno consistenti, mostravano al disotto del rivestimento epidermico assottigliato un punto giallastro. Altri infine erano ulcerati, umidi di pus commisto a sangue, o ricoperti da una crosticina ematica. La cute interposta fra questi nodi presentavasi alquanto arrossata.

Nella parte estrema del polpastrello del dito si scorgevano due altri nodi, grossi come un seme di canapa, coperti l'uno da una crosticina ematica, l'altro da una squama aderente e spessa. La loro consistenza era maggiore di quella dei nodi precedentemente descritti, ma il loro colore era pallido. Due centimetri all'indietro di essi si notava una piccola rilevatezza che aveva lo stesso co-

lore della cute circostante e che alla palpazione si rivelava come un nodo profondo e duro.

In corrispondenza della piega articolare fra la 2ª e la 3ª falange esistevano due ulcerazioni, larghe 1 mm. circa, a bordi rilevati e fondo coperto di fungosità, da cui usciva poco pus e sangue. Uno specillo introdotto in esse penetrava appena per uno o due millimetri.

L'unghia era inspessita ad aveva una superficie fortemente ondulata, poco lucente.

Nessuna alterazione importante notavasi in altri parti della pelle. Il malato aveva un aspetto florido e non presentava alcuna lesione degli organi interni.

Non essendo facile stabilire una diagnosi sicura solo dai caratteri clinici della malattia che ho descritto, punsi un nodo che si presentava suppurato e ne esaminai il pus in preparati a fresco e colorati col metodo Ziehl-Neelsen.

Da questi preparati però non potei trarre un sicuro giudizio diagnostico e perciò ricorsi all'esame di tre piccoli nodi estirpati. Dell'esame istologico di essi dirò più tardi; basti dire per ora che nei preparati ottenuti ho potuto riconoscere con sicurezza la presenza del fungo raggiato.

Il malato in questo frattempo fece ritorno al suo paese. Dopo un anno, cioè sul principio del mese di marzo scorso, si ripresentò all'Ospedale di S. Giovanni, deciso a farsi operare, poichè la malattia progrediva rapidamente, limitandogli ogni dì più i movimenti del dito. Rividi allora l'ammalato e notai che realmente la malattia aveva guadagnato terreno e che i caratteri clinici di essa erano alquanto mutati.

Il dito si era di molto ingrossato, così da misurare 3 cm. — 3 cm. e 1/2 di diametro ed 11 cm. di circonferenza, e l'ingrossamento erasi esteso fino all'articolazione metacarpo-falangea.

Di più sul polso, in vicinanza dell'eminenza tenare, era comparso un nodo della grandezza di una nocciuola, duro, indolente, mobile sui tessuti sottostanti, emisferico sul livello della cute e con base che si approfondava nei tessuti, allargandosi irregolarmente. Esso era di color rosso vinoso e presentavasi leggermente suppurato e desquamante alla sua sommità.

Nel cavo ascellare era visibile e palpabile un nodo grosso quanto una noce, a superficie regolare, indolente. Intorno ad esso si palpavano alcuni nodi parimente duri.

Le condizioni del dito nel corso di un anno eransi notevolmente modificate. Il colorito era pallido, la sua consistenza varia, dura cioè nei due terzi anteriori, pastosa nel terzo posteriore.

Le alterazioni della pelle presentavansi sotto tre aspetti principali, cioè:

1. Di nodi poco rilevati sulla cute, la cui grandezza variava da quella di un grano di miglio a quella di un seme di canapa, in parte ulcerati e coperti da crosticine ematiche, in parte rivestiti da epidermide assottigliata, ma suppurati al centro. Alcuni di essi poi erano trasformati in ascessi;

2. Di piccole ulcerazioni a bordi netti, talora rilevati, con fondo ricoperto di granulazioni fungose di color rosso violaceo, secernenti poco pus e facilmente sanguinanti. Queste granulazioni erano talora così esuberanti da giungere fino a livello dei bordi dell'ulcerazione e anche da sorpassarli;

3. Di piccoli avvallamenti della cute, dei quali alcuni erano perfettamente lisci, ed altri erano perforati al centro da una granulazione rosso scura appena percettibile ad occhio nudo;

Il giorno 10 marzo fu amputato il dito, resecata la testa del metacarpeo, perchè i tessuti che la involgevano erano anche invasi dal fungo, e si asportarono il nodo al polso e quelli dell'ascella.

La superficie di taglio del dito appariva uniformemente grigiastra e gelatinosa, disseminata di punti di colore rosso-ranciato, fitti nel tessuto sottocutaneo e addirittura confluenti intorno all'osso. Nulla di particolare nell'articolazione.

Praticando delle sezioni trasversali sul dito a diversa distanza fra di loro, ho visto che qualcuno dei punti sopradescritti, situati a poca profondità sotto la cute, erano con questa in comunicazione per mezzo di brevi tragitti fistolosi. Non ho però mai riscontrato dei tragitti che s'approfondassero fino all'osso. La superficie esterna dell'osso era più qua più là scabra e come finemente punzecchiata.

Da tutti quanti i punti gialli con la pressione si riusciva ad esprimere una materia puriforme contenente dei granelli giallicci, che si palesarono all'esame microscopico come tipici granuli di *actinomices*.

Gli esami microscopici dei tessuti alterati furono eseguiti su pezzi fissati in alcool e inclusi in paraffina; l'osso soltanto venne incluso in celloidina. Le sezioni di questi pezzi furono colorate coi comuni colori nucleari, ma assai più frequentemente sottoposte alle colorazioni specifiche del protoplasma (bleu policromo - miscela di etere e glicerina od orceina neutra o fucsina acida + tannino, secondo Unna; soluzione carbolica di pironina e verde di metile, secondo Pappenheim). Usai pure largamente la colorazione del Gram, quella colla saffranina sciolta in acqua di anilina, quella di Nicolle col violetto di genziana in soluzione fenica e quella di Roux col cristalvio-

letto pure sciolto in acqua fenicata. Per lo studio delle fibre elastiche adoperai il metodo di Unna-Taenzer e quello di Weigert e tentai anche alcune delle colorazioni indicate da Unna per mettere in evidenza le alterazioni patologiche delle fibre elastiche e di quelle connettive.

I risultati di queste ricerche istologiche corrispondono a quelli ottenuti con l'osservazione dei noduli escisi a scopo diagnostico e la descrizione seguente si riferisce complessivamente a tutto il materiale esaminato.

Per ben comprendere la struttura di un nodo cutaneo actinomicotico è necessario far precedere alla descrizione di essa quella del cosidetto focolaio actinomicotico tipico della pelle. In questo focolaio possiamo distinguere le seguenti quattro zone che si succedono dall'interno all'esterno.

La prima zona è caratterizzata dalla presenza di cespugli del fungo, circondati da un accumulo di leucociti per la massima parte polinucleati.

Da questa appare per lo più ben distinta una ***seconda zona***, nella quale diminuisce rapidamente il numero dei leucociti a nucleo circonvoluto o polinucleati, mentre si rende manifesta la presenza di elementi a fuso tozzo, ovali e rotondeggianti, per lo più con un solo nucleo vescicoloso e pallido, alcune volte con due o più nuclei. Fra questi elementi si vedono, in numero diverso a seconda dei punti del focolaio, grosse cellule rotondeggianti con protoplasma granuloso o più o meno finemente reticolato e contenenti granelli o piccole zolle di cromatina, talora nuclei di leucociti. Il nucleo di questi elementi, unico o frammentato, è ridotto alla periferia o schiacciato fra i vacuoli; non pochi di questi grossi elementi sono ridotti ad una spugna di protoplasma acidofilo, senza nucleo colorabile. e contenente detriti di sostanza cromatofila e raramente granelli di pigmento. Queste cellule sono evidentemente grossi fagociti in degenerazione vacuolare più o meno avanzata.

Fra mezzo agli elementi cellulari di questa zona si vede un reticolo di fine fibrille che in qualche punto è abbastanza completo e racchiude in strette maglie singole cellule o piccoli gruppi di esse; in altri punti è diradato e come disfatto.

Mentre nella zona più interna mancano completamente i

vasi sanguigni, in questa seconda zona, e sopratutto nella parte più esterna di essa, i vasi sono numerosi, qua e là circondati da mantelli di linfociti. In alcuni punti, nelle maglie del reticolo si vedono cellule che per la forma, per la situazione e struttura del nucleo ricordano vivamente le plasmacellule. Il protoplasma di questi elementi, mentre si colora in rosso col metodo di Pappenheim, non assume con preferenza il colore basico, se trattato col bleu policromo e l'eosina o la fucsina acida o l'orceina; anzi molte volte si dimostra schiettamente acidofilo.

In questa zona qualche volta, ora più verso il centro ora più verso la periferia, si trovano delle cellule giganti con orlo liscio e pochi nuclei alla periferia o con orlo sfrangiato e con molti nuclei pure alla periferia. Queste cellule giganti non differiscono per l'aspetto da quelle del tubercolo, sebbene non raggiungano le dimensioni che molte volte sono raggiunte da queste.

Al di là di questa zona se ne trova una *terza*, nella quale il reticolo connettivo si fa più serrato e regolare; i leucociti polimorfi diminuiscono ancora di numero, mentre aumentano con grande rapidità ed in misura veramente cospicua le plasmacellule, le quali, via via che ci si allontana dal centro, diventano più fitte e, per rispetto alla loro forma e alle loro caratteristiche reazioni, più tipiche. Mentre cioè nella parte centrale alle plasmacellule con reazione basofila sono commiste cellule con reazione più o meno schiettamente acidofila, alla periferia la reazione basofila è quasi costante. Nelle plasmacellule di questa zona si trovano frequentemente forme cariocinetiche.

I vasi sanguigni sono più numerosi che nella zona precedente ed hanno pareti meglio costituite.

Nella *quarta zona* il tessuto connettivo forma fasci di fibre ondulate con numerose cellule fusate. Negli interstizii fra i singoli fasci ed ancor più nell'avventizia dei piccoli vasi stanno ordinate in colonna e, rispettivamente, disposte a mantello, più o meno spesso tipiche plasmacellule. Questi aggruppamenti di plasmacellule corrispondono per densità, frequenza e distribuzione agli infiltrati di linfociti che siamo soliti di trovare

alla periferia dei focolai d'infiammazione cronica, così che non sembra fuor di luogo il chiamarli focolai d'infiltrazione plasmacellulare. Infiltrazioni di linfociti propriamente detti mancano invece completamente ed è dubbio se fra le plasma-cellule esistano in numero notevole linfociti.

Nel connettivo, e preferibilmente in vicinanza dei vasi sanguigni, fra le plasmacellule, più di rado invece nell'interno di esse, si trovano ammassi di pigmento ematico (*emosiderina*). Di questo pigmento, invero, se ne trova in quantità più o meno abbondante anche nelle altre zone fra le cellule e dentro a grossi fagociti.

Il quadro istologico del focolaio tipico, che ho tracciato, non differisce essenzialmente da quello classico dell'Unna (26), e se ne stacca soltanto in alcuni particolari, fra i quali rileverò quello del reperto di grosse cellule con funzione fagocitaria, che a me si presentò costante, mentre non fu rammentato da questo Autore.

Nei focolai di più recente formazione la zona più interna non si presenta diversa da quella descritta a proposito del focolaio a completo sviluppo, mentre la seconda zona è poco evidente, non contiene i grossi fagociti e passa senz'altro nel connettivo delle cute, ricco di cellule fisse e poco infiltrato di plasmacellule.

Le fibre elastiche scompaiono totalmente dal focolaio; solo qua e là nella quarta zona di esso compaiono sotto forma di fibre piccole, spezzettate, poco colorabili. Nel derma, invece, lontano dai focolai, le fibre elastiche sono ipertrofiche, appiattite e formano reti fitte. Molte di queste fibre presentano numerosi e notevoli rigonfiamenti.

Di focolai a diverso grado di evoluzione sono composti quei nodi che macroscopicamente risaltano nello spessore della cute e che sporgono più o meno sulla sua superficie.

Un nodo non ulcerato risulta costituito da una massa centrale, corrispondente ad un gruppo di focolai elementari fusi insieme, e dal connettivo cutaneo, che si estende verso il basso e li racchiude completamente. L'epidermide alla sommità del nodo è assottigliata, mentre ai lati di esso è ipertrofica.

Nella parte assottigliata lo strato germinativo è ridotto ad un unico ordine di cellule schiacciate. La rete mucosa consta di pochi strati di cellule stirate in senso tangenziale, con nucleo poco colorabile; negli spazi intercigliari, poco o nulla dilatati, si vedono alcuni leucociti in via di migrazione.

Lo strato granuloso è talora del tutto scomparso ed in questo caso i primi strati cornei sono paracheratotici.

Nel derma le papille, assai allungate sui lati del nodo, si riducono sempre più in altezza, fino a scomparire verso la sommità di esso. Gli elementi cellulari fissi ed i leucociti sono abbondanti; i vasi sono numerosi, alcuni con pareti sottili e dilatati, altri con endotelio ipertrofico. Intorno ad essi si trovano sempre più o meno numerose plasmacellule; le piccole vene ne sono involte come da un completo manicotto.

Nei nodi superficiali la suppurazione si estende dal centro verso la periferia, finchè ha raggiunto gli strati epidermici. Quindi essa determina l'infiltrazione degli epitelii, la raccolta di pus fra lo strato mucoso e lo strato corneo e finalmente la distruzione di tutto lo strato epidermico e la comparsa dell'ulcera. Dal fondo di questa il contenuto delle zone centrali dei focolai confluiti si versa via via sulla superficie, trasportando all'esterno anche i cespugli del fungo.

Al fondo delle ulcere si trovano i residui dei focolai aperti e focolai chiusi circondati da tutte le zone.

In uno stadio più avanzato le ulcerazioni sono quasi riempite da un cono di tessuto di granulazione, alla sommità del quale qualche volta si trovano dei cespugli del fungo, frammezzo ai leucociti. Nel cono di tessuto di granulazione abbondano le plasmacellule, sopratutto in vicinanza dei vasi, che sono numerosi, e nella parte più bassa che confina col connettivo della cute. Questa parte è anche assai ricca di pigmento ematico e corrisponde per la sua struttura alle zone periferiche dei singoli focolai e rispettivamente al tessuto che circonda i nodi dei loro conglomerati.

Una trasformazione del tessuto di granulazione in connettivo stabile, cicatriziale, non mi è stato possibile di constatare in nessun punto della pelle del dito, sebbene io l'abbia in gran parte sottoposto all'esame microscopico. Nondimeno

ritengo che, dopo avvenuta l'ulcerazione dei nodi superficiali e dopo espulso il prodotto della suppurazione e gran parte dei cespugli del fungo, il tessuto di granulazione possa colmare la perdita di sostanza e ricoprirsi, sia pure provvisoriamente, di epidermide. Questo fatto mi risulta, più che dalla osservazione dei diversi aspetti che possono presentare i varii nodi, dall'aver seguito il decorso clinico di alcuni di essi; poichè in certi punti, nei quali in occasione della prima visita fatta al malato trovai delle ulcere, nella seconda visita avvenuta un anno dopo, trovai depressioni della superficie della pelle con noduli centrali perfettamente rivestiti di epidermide. All'esame microscopico in alcuni di cotesti noduli trovai tessuto di granulazione ricco di vasi, di plasmacellule e di pigmento, mentre non vidi cespugli del fungo, nè raccolte di leucociti intorno ad essi; ma in altri simili noduli trovai e quelli e questi. Se per i primi è lecito di supporre che, dopo avvenuta l'espulsione del fungo, il tessuto delle zone periferiche del focolaio abbia colmato la perdita di sostanza, e che questa in seguito sia stata rivestita di epidermide, per i secondi resta il dubbio, se nel fondo dell'ulcera non sia rimasto qualche residuo del fungo e, dopo avvenuta la riparazione della perdita di sostanza e la ricopertura con epidermide, non si sia riprodotto un nuovo focolaio, oppure se nel tessuto neoformato non siano altrimenti giunti nuovi elementi del fungo e si sia ripetuta l'infezione.

In ogni modo mi preme di ripetere che il tessuto di granulazione, che può avere colmate le ulcere, non si avviò ad una stabile consolidazione e che perciò i territorii actinomicotici non mostrarono tendenza a guarire spontaneamente.

Quanto alla diffusione del processo actinomicotico in profondità rileverò, che l'esame microscopico di sezioni trasverse complete del dito in diversi punti ha confermato quello che già l'esame macroscopico aveva rivelato, cioè che esistevano focolai di actinomicosi fino nella corteccia della falange.

A questo proposito ricorderò come, secondo gli Autori, nell'actinomicosi degli arti sia estremamente rara la diffusione alle ossa; Israël e Köhler ne hanno descritto un caso per cia-

scuno, dove la lesione interessava l'estremità inferiore del femore.

Il *nodo* isolato *del polso* era un fitto conglomerato di focolai tipici di actinomicosi sottocutanei; la pelle, interessata solo in un limitato territorio, era quivi esulcerata.

Del pacchetto delle *ghiandole linfatiche* soltanto quel nodo grosso e duro, del quale ho fatto menzione, era profondamente alterato per la presenza di focolai actinomicotici nella più gran parte della sostanza corticale e midollare. Verso la periferia di esso sporgeva un lobo, che nella sua parte libera mostrava la struttura poco alterata, mentre per ciò che riguarda la parte maggiore del nodo, invasa dal fungo, basterà che rilevi che i focolai actinomicotici differiscono da quelli tipici descritti soltanto per una maggiore quantità di cellule giganti nella seconda e terza zona e per una minore densità dello strato delle plasmacellule fra la terza e la quarta zona.

Quest'ultima è, per il fatto dello sviluppo dei focolai in seno ad un tessuto reticolare, invece che fra i fasci del connettivo fibroso cutaneo, meno regolarmente disposta a guscio intorno ai focolai singoli od ai loro conglomerati.

Le restanti ghiandole linfatiche erano nella loro struttura affatto simili a quelle, che si riscontrano in vicinanza dei focolai d'infiammazione cronica e, come ho detto, non presentavano traccie del fungo.

Al centro dei focolai, come più volte ho rilevato, si trovano cespugli del fungo raggiato. Questi formano degli isolotti rotondeggianti od ovali con contorni variamente sinuosi; sono talora isolati, altre volte riuniti a gruppi. Constano di un fitto intreccio di filamenti, le cui estremità, non di rado ingrossate, sporgono in molti punti dal margine dell'isolotto. Questo è per lo più contornato da una stretta zona chiara, che confina coll'essudato ricco di leucociti. In questa zona chiara non mi fu dato di vedere, neppure dopo le opportune colorazioni, le clave ben note dell'*actinomices*.

I singoli filamenti, accuratamente isolati, si presentano piuttosto corti; sono retti o curvi, sovente ondulosi, con divisione dicotomica. Essi si colorano sempre intensamente col metodo di Gram; molti di essi però non si colorano unifor-

memente e appaiono interrotti da spazi chiari; altri hanno l'aspetto di corona di rosario con sferule di diversa grandezza. Col metodo di Ziehl-Neelsen non si riesce a colorarli.

Per caratterizzare il fungo che ho descritto, avrei desiderato di esperimentare il suo comportamento nei mezzi di coltura artificiale, ma ciò non è stato possibile per ragioni da me indipendenti. Credo però che la descrizione dei cespugli e dei singoli elementi che li compongono ed il comportamento di fronte alle sostanze coloranti sia sufficiente per far riconoscere questo fungo patogeno dell'uomo come *actinomices*.

La mancanza di vere e proprie clave non può essere un carattere sufficiente per contraddire questa diagnosi. Poichè è ben noto che quelle formazioni non sono essenziali e in molte circostanze, anche nei tessuti di organismi recettivi alla malattia actinomicotica, possono mancare.

Ricorderò ad esempio il caso di actinomicosi primitiva di una ghiandola linfatica umana descritto dal Colzi (27), nel quale i cespugli del fungo erano identici a quelli da noi veduti e privi di clave. E infine rammenterò che Silberschmidt (17) afferma che la mancanza delle clave non può escludere la diagnosi di actinomicosi.

Non mi sembra dunque possibile di mettere in dubbio che nel caso da me descritto si trattasse di una infezione actinomicotica.

La descrizione del caso da me osservato corrisponde a quella che diedero gli Autori dell'actinomicosi primitiva della pelle. Da molti lavori su questo argomento noi sappiamo che l'actinomicosi primitiva della pelle si presenta clinicamente sotto due forme principali, una *nodulare*, l'altra *ulcerativa:* quest'ultima può presentarsi direttamente o essere una conseguenza della prima.

Il mio malato raccontava che il primo segno della malattia fu la comparsa, senza causa apparente, di un nodicino sulla pelle, senza alcun ingrossamento del dito e che questo ingrossamento si produsse soltanto due anni dopo l'inizio della malattia.

Da ciò e dal fatto che i primi nodi, comparsi in vicinanza dell'unghia, erano del tutto superficiali, mentre quelli che ho visto più tardi erano generalmente più profondi, mi pare che questa forma actinomicotica è da considerarsi come veramente primitiva della pelle.

La causa della localizzazione del fungo nella pelle si può poi facilmente trovare nei leggeri traumi, a cui vanno soggetti i contadini o all'infissione di spine o di reste di cereali nella pelle e specialmente nella ripiegatura sopraungueale. Il mio malato infatti negava assolutamente di avere avuto delle ferite profonde nel dito, ed ammetteva invece di essere continuamente esposto a ferite superficiali nelle mani.

La diagnosi clinica di actinomicosi cutanea è certamente tutt'altro che facile, specie quando colpisce una parte assai raramente affetta da tale malattia. Talora, come dice Silberschmidt, non è concludente neppure l'esame microscopico.

Clinicamente la forma che io ho descritto si prestava assai facilmente ad essere confusa colla tubercolosi. Lo sviluppo di nodi sulla cute con tendenze ad ulcerarsi, l'indolenza delle parti malate, la difficoltà di determinare le condizioni dell'osso, la presenza di ulcerazioni sulla cute, simili a fori di tragitti fistolosi ed infine il decorso cronico della malattia, erano tutti caratteri che rendevano assai dubbiosa la diagnosi. A ragione gli Autori consigliano in simili casi la ricerca dei granuli tipici nel pus dei piccoli ascessi; ma tali granuli non sempre possono essere dimostrati, come notarono Böhme e Silberschmidt e come toccò a me stesso nel primo esame del malato. Dor (30) consiglia per ciò di raccogliere grandi quantità di pus; ma se ciò riesce agevole in presenza di grandi ascessi o di tragitti fistolosi profondi, non è certo facile nei piccoli ascessi cutanei. Io credo quindi più opportuno lo spremere accuratamente il nodo o anche meglio il raschiarlo, raccogliendo ed esaminando poscia ciò che si è potuto esportare.

Il decorso dell'actinomicosi cutanea primitiva è sempre assai cronico, se la lesione si mantiene superficiale, e la malattia

guarisce facilmente in seguito ad una cura adatta. Raramente essa si estende per modo da condurre a morte il malato.

Pourpre (16) su 10 casi di actinomicosi primitiva della pelle della guancia trovò un solo caso di morte.

Nel caso che io ho descritto il decorso della malattia ha una grande importanza per la diffusione del processo a tutte le parti molli del dito e anche all'osso, ma sopratutto per la metastasi nella ghiandola linfatica.

In tutti i casi finora descritti di actinomicosi primitiva della pelle non vi è accenno a metastasi linfatica e, a quanto mi risulta, essa non è finora dimostrata neppure nell'actinomicosi delle altre parti del corpo umano. Vero è che il Berestneff (35) accenna fugacemente a cinque casi di actinomicosi di ghiandole linfatiche; ma egli non ne dà la descrizione e non lascia neppure comprendere se si trattasse di actinomicosi umana o degli animali.

Monastié ammette l'ingorgo dei gangli linfatici in prossimità di un focolaio actinomicotico; Poncet invece lo nega recisamente, anzi afferma che l'assenza di ingrossamenti delle ghiandole linfatiche in vicinanza di un focolaio d'infiammazione cronica è un buon indizio per ammettere la natura micotica di una tale affezione. Il Malard considera anch'egli come eccezionale la metastasi linfatica, ma poichè non accenna a caso alcuno precedentemente descritto, ho ragione di credere che non sia riuscito a trovarne esempi nella letteratura.

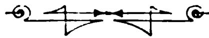
Nel caso descritto dal Colzi si trattava veramente di actinomicosi di una ghiandola linfatica all'inguine, ma l'Autore l'ha descritta come actinomicosi primitiva, non avendo egli trovato alcuna alterazione delle parti vicine, che lasciassero supporre la presenza di un focolaio di actinomicosi.

Per quanto mi consta, il mio è dunque l'unico caso veramente dimostrato di metastasi per le vie linfatiche; essa infatti comparve all'ascella senza dare altri nodi lungo tutto l'arto, all'infuori di quello che ho descritto sul polso.

Da quanto sono venuto dicendo e fondandomi sui dati clinici e microscopici del caso che ho descritto, mi pare a

buon diritto di poter concludere: che l'actinomicosi cutanea primitiva delle dita, lasciata a se stessa, può diffondersi non solo alle parti molli, ma anche alle falangi e, contrariamente a quanto si è creduto finora, può dare metastasi nelle ghiandole linfatiche ascellari.

Al Dott. Anglesio, che mi concesse lo studio e la pubblicazione di questo caso, i miei più vivi ringraziamenti.



BIBLIOGRAFIA

1. Israël, Neue Beobachtungen auf dem Gebiete der Mikosen des Menschen. *Virchow's Archiv.* 1878. p. 15.
2. Bostroem, Untersuchungen über die Aktinomyk. des Menschen *Ziegler's Beiträge*, 1890, Bd. 27, Heft. 1.
3. Illich, *Beitrag zur Klinik der Actinomycose*, Wien 1892, e *Fortschr. der med.* 1893, n. 8, p. 330, 338.
4. Monastié, De l'Actinomycose cutanée. Thèse de Paris. *Annales de Dermat e Syphil.*, 1895, p. 938.
5. Jurinka, Ein Beitrag zur Aetiologie der Zungenactinomykose, *Beiträge zur klin. Chir.* 1895.
6. Kozerski, Hautactinomykose. *Arch. f. Derm.* 1897, Bd. 38, S. 163.
7. Rasch, Actinomycosis cutis. *Baumgarten's Jahresbericht*, 1898, S. 628.
8. Brian, Actinomycose cutanée. *Lyon médical*, 1898, 13 mars, p. 371.
9. Kamen, Ein Fall von primärer Hautactinomykose, *Wiener med. Wochenschr.* 1898, n. 18, S. 833.
10. Perrin, Actinomycose cutanée de la face. *Ann. de Derm.*, 1899, mai.
11. Levy, Ueber die Actinomycesgruppe. *Ctlbl. f. Bakt.* 1899, Bd. 26.
12. Sternberg, Zur Kenntniss des Aktinomycespilzes. *Wien. klin. Wochenschr.*, 1900, 14 luglio, S. 548.
13. Schürmayer, Ueber Actinomykose des Menschen und der Thiere. *Ctlbl. für Bakt.* 1900, S. 39.
14. Tusini, Ueber die Aktinomykosis des Fusses. *Arch. für klin. Chir.* 1900, t. 62.
15. Lion, Hautaktinomykose, *Arch. f. Derm.* 1900, t. 51, p. 312.
16. Pourpre, De l'Actinomycose cutanée primitive de la face. *Thèse de Lyon*, 1901. *Lyon médical*, 1902, 19 gennaio.
17. Silberschmidt, Zur bacteriologischen Diagnose der Actinomykose. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1901, n. 47, S. 816.



Fig. 1



Fig. 2

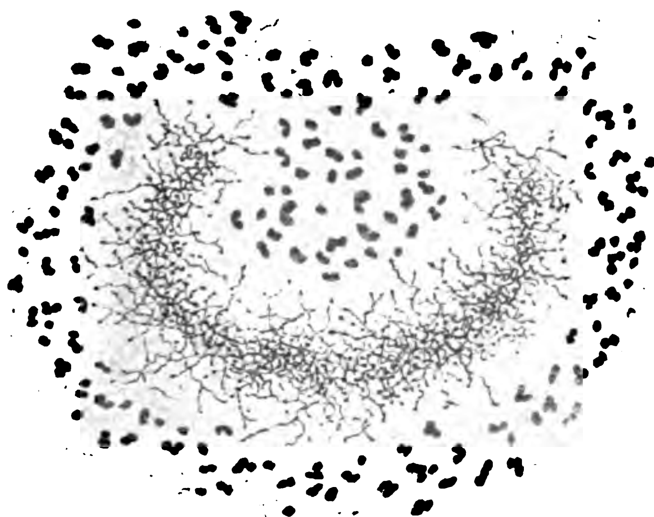


Fig. 3

ie da C. Angerer & Göschl, Vienna

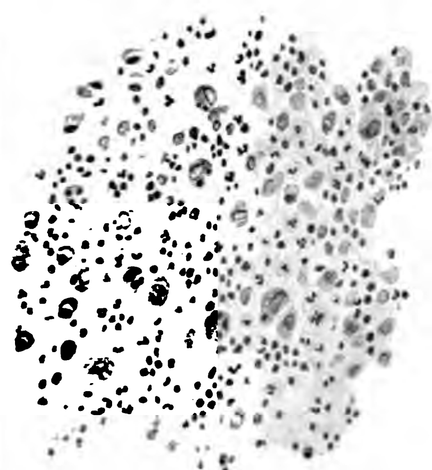


Fig. 4

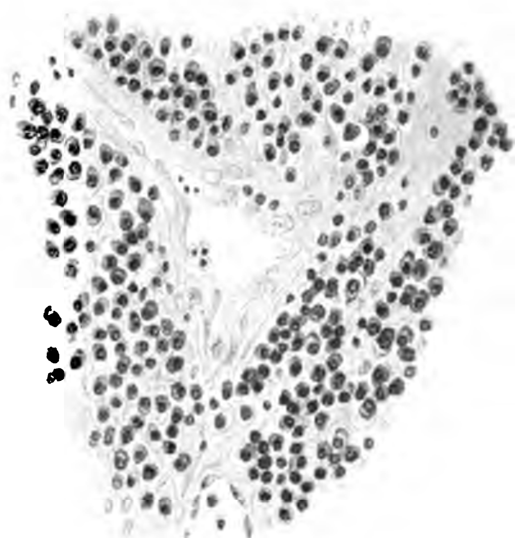


Fig. 5

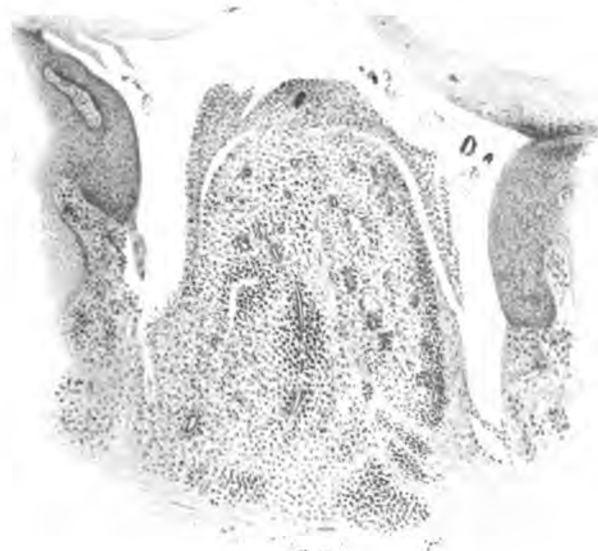
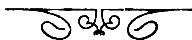


Fig. 6

...pie da C. Angerer & Göschl, Vienna

18. Mertens, Beiträge zur Aktinomykoseforschung. *Ctlbl. f. Bakt.*, 1901, 15 Mai, S. 549.
19. Lieblein, Ueber di Aktinomykose der Haut. *Beitraege zur klin. Chir.* 1901, Bd. 27, H. 3, S. 443.
20. Poncet et Bérard, De l'Actinomycose humaine en France, sa fréquence, son pronostic éloigné. *Lyon médical*, 1902, 6 avril.
21. Idem., *Presse médicale*, 1902, 7 mai, p. 437.
22. Doepke, Beitrag zur Kenntnis des Erregers der menschlichen Aktinomykose. *Münch. med. Wochenschr.*, 902, 27 Mai.
23. Kucera, Ein Fall von Hautaktinomykose. *Wiener med. Presse*, 1902, n. 3, S. 601.
24. Böhm, Primaere Aktinomycosis cutis am Hinterhaupte. *Arch. f. Derm.* 902, Bd. 59. S. 393.
25. Kreibich, Hautaktinomykose der Wangenhaut. *Wiener klin. Wochenschr.*, 902, S. 08.
26. Unna, Histopathologie der Hautkrankheiten. S. 464.
27. Colzi, Contributo alle lesioni prodotte dal fungo raggiato. *Lo Sperimentale*, 902, Fasc. II, p. 264.
28. La Pratique Dermatologique, Bodin, tome I, p. 263.
29. Poncet et Thénevot, De l'Actinomycose humaine en France et à l'étranger dans ces cinq dernières années. *Gazette des Hôpitaux*, 1903, n. 67, p. 673.
30. Dor, Actinomycose. *Presse médicale*, 6 sept. 903, p. 654.
31. Thénevot, Panaris actinomycosique de l'annulaire droit, *Presse médicale*, 6 Sept. 903, p. 659.
32. Sicard, Actinomycose cutanée de doigt. *Presse médicale*, 5 Août 903, p. 58.
33. Malard, Panaris actinomycosique. *Thèse Lyon*, 903.
34. Berestneff, Die Aktinomycose und ihre Erreger. *Dissert. Moskau*, 1897, *Baumgarten's Jahresb.*, 1898, S. 625.
35. Berestneff, Ueber Pseudoactinomykose. *Ztschr. f. Hygiene*, Bd. 29, Hft. 1, S. 94.
36. Scabad, Actinomycosis atypica pseudotubercolosa. *Ztschr. f. Hygiene*, 1904, Bd. 47, S. 4.



Spiegazione delle figure (Tav. X e XI).

Fig. I. — Il dito malato dopo l'amputazione. Grandezza naturale. Presso il margine libero dell'unghia due ulceri coperte da crosticine ematiche. Più indietro altre due ulceri con fondo fungoso e sanguinante. In alto sul dorso del dito, dietro l'unghia una granulazione fungosa che sormonta i bordi di un'ulcera. Qua e là avvallamenti della cute, alcuni dei quali perforati da piccole fungosità.

Fig. II. — Nodo cutaneo non ulcerato. Obb. 2. oc. 3 Korist. Si scorge il conglomerato dei focolai confluiti, alcuni dei quali contengono cespugli del fungo. A destra in basso 3 cellule giganti.

Fig. III. — Cespuglio del fungo circondato dai leucociti. Obb. immers. omog. 1/15[1] oc. 8 comp. Korist.

Fig. IV. — Rappresenta un tratto della *2ª zona*. Obb. 5. oc. 3 Korist. Vi si scorgono in gran numero i grossi fagociti; scarsissime plasmacellule.

Fig. V. — Mantello di plasmacellule intorno a un vaso. Obb. 5 oc. 3 Korist.

Fig. VI. — Ulcerazione quasi riempita da un cono di granulazione. Obb. 2. oc. 2 Korist. I vasi sono circondati da manicotti di plasmacellule. Alla sommità del cono, in mezzo ad un ammasso di leucociti e fra questo ed i bordi dell'ulcerazione, si scorgono ancora alcuni cespugli del fungo.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 19.

Istituto di Anatomia Patologica della Università di Torino
(Prof. P. Foà)

Dott. **A. FABRIS**
(*primo Assistente e Libero Docente*).

CONTRIBUTO ALLA CONOSCENZA DELLA ENDOCARDITE PNEUMONICA

Da tempo è nota la possibilità dello sviluppo d'una complicazione endocarditica in conseguenza di un processo pneumonico acuto. Tale rapporto era già stato notato nell'epoca prebatteriologica da Heschl (1), ed in seguito parecchi Autori, come Osler (2), Bozzolo (3), Colomiatti (4), Roustan (5), descrissero microorganismi molto simili al diplococco pneumonico in vegetazioni endocarditiche. Nei lavori di Netter (6) e Weichselbaum (7) si stabilisce nettamente l'esistenza di una forma di endocardite, che accompagna o si sviluppa dopo una pleuro-polmonite fibrinosa, dipendente esclusivamente da una localizzazione secondaria del diplococco pneumonico sull'endocardio. In seguito apparvero altre osservazioni di casi consimili per lo più accompagnati da meningite diplococcica (Guarnieri, Gabbi e Puritz, Brunner ecc.,) tendenti a dimostrare la presenza del diplococco pneumonico nelle vegetazioni endocarditiche.

(1) Heschl, Zur Casuistiku. Aet. der Endocarditis. *Oest. Zeit.* 1862.
(2) Oster. *Archiv of Medic.* New York, 1881.
(3) Bozzolo, *Giorn. di Med. di Torino,* 1882.
(4) Colomiatti, id.
(5) Roustan, *Progrès méd.*, 1886.
(6) Netter, *Arch. de Physiol,* 1886.
(7) Weichselbaum, *Ziegler's Beiträge,* Bd. IV, 1889.

Del resto l'endocardite pneumonica rappresenta una complicazione assai rara della pneumonite fibrinosa, sia per esperienza comune al tavolo anatomico che per dati statistici. V. Liebermeister ad esempio (Ebstein-Schwalbe, Bd. I) sopra 254 casi di pneumonite ebbe a osservare una sola volta l'endocardite. Probabilmente è più facile riscontrare il diplococco nella endocardite acuta infettiva anche indipendentemente da una primitiva localizzazione polmonare. Così Harbitz (1), praticando l'esame batteriologico sopra 43 casi di endocardite, riuscì ad isolare cinque volte il diplococco pneumonico. Comunque, questa varietà etiologica della endocardite acuta infettiva non ha bisogno di ulteriori dimostrazioni; è di maggior interesse invece la questione che tende a determinare se alla varietà etiologica corrisponda o meno anche un particolare comportamento delle lesioni anatomo-patologiche dell'endocardio.

Già Netter (l. c.) e Weichselbaum (l. c.) si proposero un tale quesito senza però riescire alla designazione di caratteri sempre nettamente precisabili, onde riconoscere una endocardite pneumococcica da una lesione endocardica etiologicamente diversa. Questi Autori però accennarono a dei dati, cui si volle attribuire qualche carattere di specificità. Così la natura globulosa delle efflorescenze valvolari dai contorni rotondeggianti, la colorazione giallo-verdastra dell'essudato, la più facile lesione della metà destra del cuore, o, se nel cuore sinistro, la localizzazione preferita sulle valvole aortiche, la rarità nella produzione di embolie e di infarti, sarebbero secondo Netter e Weichselbaum dei criteri abbastanza costanti e sicuri onde giudicare della natura pneumococcica di una endocardite.

La questione fu ripresa più recentamente da Kerschensteiner (2), il quale si dichiara esplicitamente per la specificità della forma anatomica della endocardite pneumonica e va più innanzi di Netter e Weichselbaum nella delimitazione precisa dei suoi confini. I dati caratteristici sarebbero i seguenti:

(1) Harbitz, *Deut. med. Woch.*, 1899.

(2) Kerschensteiner, *Münch. med. Woch.*, 1897.

Una forma che sta fra l'endocardite ulcerosa e verrucosa, abbondanti vegetazioni con larga base, superficie liscia e torbido-opaca (missfarbig), tendenza al rammollimento. Su questa base viene ammessa anche dai trattatisti (Kaufmann, Hanbd. der path. Anat., Berlin, 1904) una forma speciale di *endocardite pneumonica* definita come una forma di mezzo fra l'endocardite verrucosa ed ulcerosa. Kaufmann cita un caso di sua osservazione comunicato dal dottor Wandel (Corbt. für schw. Aertze 1900) che in sostanza si avvicina allo schema di Kerschensteiner.

Henke (1) in uno studio fondato su osservazioni personali non può confermare i dati di Kerschensteiner e giunge alla conclusione che l'endocardite da pneumococco non si differenzia anatomicamente dalla comune endocardite e dimostra quindi l'impossibilità di classificare l'endocardite a seconda della specie microbica che la determina, ponendo a questo riguardo la setticemia diplococcica ed il diplococco in linea comune con i soliti cocchi piogeni.

Già Kerschensteiner nel suo lavoro riconobbe la scarsità del materiale preso in esame onde formulare delle conclusioni d'indole generale, riconoscendo la necessità di ulteriori osservazioni per poter con sicurezza maggiore determinare i caratteri macroscopici particolari alla endocardite pneumonica. In vero, considerando i tentativi fatti dagli Autori per creare una forma anatomica speciale di endocardite riferibile etiologicamente al diplococco di Fränkel, non si resta grandemente convinti che i criteri accennati sieno di facile e sicura applicazione per una diagnosi differenziale con altre forme acute di endocardite, tanto più se si tiene presente, come la comune esperienza insegna, la grande varietà di aspetto macroscopico che possono presentare le flogosi acute dell'endocardio, anche riferendoci ad una identica origine etiologica.

Evitando di proposito ogni ulteriore discussione teoretica, con la presente nota ci si propone semplicemente lo scopo di riferire sopra un caso di *endocardite pneumonica* che si dif-

(1) Henke, Zur Endocarditis pneumococcica, *Virchow's Archiv*, Bd. 153, 1901.

ferenzia dalle solite forme e che potrebbe rappresentare un non del tutto superfluo contributo alla conoscenza delle lesioni pneumococciche dell'endocardio valvolare.

F. Natalina, d'anni 54, venne ricoverata il 14 Dicembre 1903 nella sezione del primario dottor Dogliotti all'ospedale di San Giovanni con i sintomi netti soggettivi ed obbiettivi di pleuropneumonite fibrinosa. La malattia aveva esordito qualche giorno prima tipicamente. La risoluzione fu irregolare, si ebbe riaccensione della febbre, sulla cui ricomparsa non riesciva facile pronunziarsi clinicamente. Mancava qualunque segno fisico di lesione cardiaca. Solo l'ultimo giorno il polso divenne frequentissimo con aggravamento dei sintomi generali e morte il 28 Dicembre 1903, cioè 20 giorni dopo l'esordio dei primi fatti morbosi. L'autopsia fu seguita il 29 Dicembre nell'Istituto di Anatomia Patologica di Torino, e diede il seguente reperto riassunto dal protocollo delle autopsie:

Cadavere in buono stato di conservazione e di nutrizione. Pannicolo adiposo sottocutaneo assai abbondante. Cuore di volume normale, aumento del grasso sottoepicardico. Polipi fibrinosi nelle cavità. Ventricolo S. di ampiezza normale; nulla di notevole nell'endocardio ventricolare e sulle semilunari aortiche. L'ostio mitralico non presenta sensibili modificazioni di ampiezza. Il pizzo aortico nella sua superficie ventricolare non è sede di alterazioni. Il pizzo esterno della mitrale presenta un aspetto opaco, in qualche punto rugoso; i bordi qua e là sono irregolarmente ispessiti, in alcuni punti della superficie auricolare del cuspide si nota una sottilissima deposizione di fibrina. Incisa la valvola nei punti in cui lo spessore è aumentato, il tessuto appare di aspetto necrotico, in parte rammollito, di color giallo verdognolo. Nulla di notevole all'orecchietta sinistra. Normale la metà destra del cuore. Il muscolo cardiaco appare alquanto scolorito, con moderata infiltrazione grassa negli strati sottoepicardici più superficiali. Il polmone sinistro è aderente al torace, il parenchima è in parte edematoso con manifesto avviamento alla carnificazione. Il polmone destro è semplicemente edematoso. Nulla di notevole alla milza, al fegato ed ai reni. Tubo gastro-enterico senza lesioni rileva-

bili. Fibromioma uterino, cervicite catarrale cronica con dilatazione della cavità cervicale. Nulla di notevole agli organi del collo. Per opposizione dei parenti non si potè sezionare la cavità cranica; del resto nessun sintoma clinico, nè meningeo, nè cerebrale.

La lesione che qui interessa è rappresentata dall'alterazione della valvola mitrale, che appariva come una forma insolita di endocardite valvolare. La supposizione di un nesso etiologico con l'infezione pneumococcica del polmone si presentava logicamente, quantunque sotto il punto di vista macroscopico l'endocardite si presentasse con caratteri ben diversi da quelli descritti come proprî dell'endocardite pneumonica. Già con un semplice esame batterioscopico fatto con il materiale necrotico tolto dallo spessore della valvola si mise in evidenza una quantità assai abbondante di diplococchi morfologicamente identici al diplococco di Fränkel. I diplococci presentavansi capsulati e resistenti al Gram. Con il medesimo materiale si inoculò sottocute un topolino bianco, che venne a morire, sebbene con qualche ritardo, di setticemia diplococcica, da cui poi si potè isolare il pneumococco in coltura pura su agar e brodo-siero. Dall'esame dei preparati della valvola mitrale fatti con pezzi tolti nei punti maggiormente lesi e previamente fissati nell'alcool, si resta ancor più convinti della natura pneumonica della endocardite. Difatti in tutto lo spessore della valvola, e specialmente nelle località dove è più manifesta la necrosi e la infiltrazione infiammatoria, notiamo colonie numerosissime di diplococchi fittamente ammassati in gruppi tanto da assumere una colorazione in massa con il violetto di genziana. In altri posti i microorganismi appaiono più isolati, specie dove il tessuto non si mostra ancora profondamente alterato dalla flogosi. Le lesioni istologiche del tessuto valvolare possono venir brevemente compendiate. Conformemente al reperto macroscopico non tutto il cuspide esterno della mitrale presenta alterazioni del medesimo grado. Si è visto in alcuni punti esistere una tenue deposizione di fibrina a forma piatta sulla superficie libera e superiore della valvola. Microscopicamente vi corrisponde una necrosi ed infiltrazione con mor-

tificazione degli elementi fin nello strato più superficiale del tessuto valvolare; anche l'elemento elastico in queste porzioni della valvola presenta notevoli metamorfosi regressive con tendenza alla totale dissoluzione della elastina. In altre parti della valvola l'infiltrazione flogistica, con prevalenza di leucociti a nucleo polimorfo, è appena al suo inizio e corrispondentemente il tessuto valvolare non presenta metamorfosi regressive di grande rilievo. Le fibre elastiche sono ben conservate nella loro disposizione e forma fino agli strati confinanti con l'endotelio, che in queste località non è sede di deposizione di fibrina, conservando ad un dipresso il suo aspetto fisiologico.

Si è accennato nel reperto macroscopico a quei punti di ispessimento irregolarmente nodoso della valvola in cui con una incisione si poteva dimostrare una colliquazione necrotica avvenuta nello spessore della valvola stessa. Microscopicamente si dimostra in questi focolai, oltre ad un disfacimento del tessuto valvolare e precipitazioni di fibrina, una immigrazione di leucociti polimorfi di cui però non restano se non le traccie, presentandosi quasi tutti in fasi avanzate di necrosi e necrobiosi.

Il tessuto circostante tende a reagire ed a delimitare cotesti focolai necrotici che hanno maggiore tendenza a diffondersi verso la base e l'inserzione del pizzo valvolare piuttosto che verso la superficie endocardica. Anche in questi focolai si trovano numerosissimi ed in colonia pura i diplococchi specifici. Si è in questi punti che si nota più evidente il colorito giallo verdastro del tessuto ammalato.

Questa colorazione è l'unico dato che nel caso in trattazione corrisponderebbe alle note specifiche dell'endocardite pneumonica volute abbozzare da alcuni autori, dato che ritroviamo parzialmente accennato anche nel lavoro di Henke che pure non riconosce alcuna specificità di comportamento macroscopico alla endocardite pneumonica. Non si può essere autorizzati ad affermare con grande convinzione che cotesta semplice nota della colorazione giallo-verdastra dei prodotti flogistici, rappresenti un criterio differenziale caratteristico ed importante; tuttavia esso fu posto in rilievo con sufficiente

costanza dagli autori che si sono occupati della endocardite pneumonica e però non è da escludersi che tale carattere possa venir considerato come un segno diagnostico di un qualche valore. Nel caso brevemente descritto rappresenta anzi l'unico carattere che possa avvicinare l'endocardite pneumonica allo schema di Kerschensteiner. Nel rimanente la forma anatomica della lesione endocardica differiva notevolmente dalle comuni forme di endocardite acuta infettiva, anche da quelle d'origine pneumococcica e secondarie a pleuro-pneumonite fibrinosa. Questo fatto contribuisce a rafforzare il convicimento che ad un determinato agente micotico non corrisponda sempre un determinato tipo anatomico di endocardite acuta.

Infatti nel caso nostro, pur trattandosi di una lesione certamente ed esclusivamente causata dal diplococco pneumonico, la deposizione fibrinosa della valvola mitrale era tenuissima, circoscritta ad alcuni punti e pianeggiante; di più l'endocardio, scoperto da fibrina, presentavasi forse alquanto torbido, ma in molte parti possedeva la sua lucentezza perfettamente normale. Nello spessore invece della valvola stessa, come fu descritto, le lesioni del tessuto erano molto più gravi e si estendevano verso la base fra le due pagine dell'endocardio, quasi che l'inizio del processo avesse avuto luogo profondamente, tendendo poi entro certi limiti a raggiungere la superficie endocardica. Non si può escludere che questa sia stata la via di sviluppo della affezione e non quella generalmente ammessa, cioè per deposizione diretta del virus dal sangue sulla membrana endocardica. Tale fatto troverebbe riscontro nelle osservazioni di Köster (1) secondo cui l'endocardite può svilupparsi per via embolica, attraverso i piccoli vasi che arrivano nel tessuto sottoendocardico. Sembrami che cotesta condizione patogenetica possa spiegare la varietà anatomica della endocardite meglio del momento etiologico; poichè riesce di non poca difficoltà il voler riferire a questo, forme di endocardite acuta ben distinte e definite nei loro caratteri anatomo-patologici.

---

(1) Köster, Die embolische Endocarditis, *Virchow's Archiv*, Bd. 72.

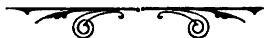
Il caso presente, in via incidentale, mi richiama alla memoria due osservazioni fatte nel nostro Istituto di Anatomia patologica, in cui esisteva una lesione sottoendocardica assai difficile a giudicarsi e che in via ipotetica potrebbe trovare una spiegazione dal caso accennato. Trattavasi in tutte e due le osservazioni di soggetti giovani in cui senza alcun nesso con il rimanente reperto anatomo-patologico, si riscontrò alla base della valvola mitrale, subito sotto l'endocardio, senza che questo presentasse alterazioni di alcuna specie, un focolaio rotondeggiante abbastanza ben circoscritto, in cui il tessuto presentavasi in istato di colliquazione, con un colore giallo-verdastro e dell'aspetto di una potiglia ateromatosa, di cui possedeva anche dei caratteri microscopici (grande quantità di granuli di grasso e di detrito amorfo, mancanza di elementi morfologici e di bacteri). Fu giudicato trattarsi di ascesso ateromatoso della valvola mitrale, quantunque nessun indizio di ateroma esistesse nè localmente nè in altre parti del sistema vascolare. Se ci riferiamo ora al caso precedentemente descritto, è possibile ammettere che l'individuo avrebbe potuto superare la fase acuta della lesione endocardica se l'esito letale non fosse stato favorito dallo stato polisarcico, dalla mancata risoluzione del processo pneumonico e dalla infiltrazione grassa del miocardio. Presupponendo una estinzione della flogosi valvolare e quindi una più netta circoscrizione delle parti di tessuto sottoendocardico rammollite con le necessarie ed ulteriori trasformazioni (accentuazione della metamorfosi granulo-grassa, condensamento della poltiglia e precipitazione di sali calcari ecc.), si sarebbe arrivati con verosimiglianza ad avere un reperto analogo ai due casi testè accennati, la cui patogenesi sarebbe in questo modo sufficientemente chiarita, mentre l'ipotesi di un'origine ateromatosa basata su qualche lontana rassomiglianza morfologica con gli ascessi ateromatosi, riesciva assai poco convincente. E' il caso di citare una analoga osservazione di Brion (1), che è la riprova dell'origine endocarditica di tali alterazioni.

---

(1) Brion. Ein Fall von geschlossenen Herzklappen Atherom ecc. *Virchow's Archiv.* Bd. 162, 1900.

Si trattava di una ragazza quindicenne con una formazione assai simile alle descritte, sul cuspide posteriore della mitrale. La ragazza aveva sofferto ripetuti attacchi di reumatismo articolare, ed al tavolo anatomico si potè dimostrare l'esistenza di una endocardite cronica fibrosa aortica è mitralica del solito aspetto. Non esisteva il minimo segno di ateroma in tutto il sistema cardio-vascolare. L'A. trova bensì un certo rapporto fra il reumatismo articolare, l'endocardite e la così detta formazione ateromatosa della valvola, ma non precisa e determina bene l'intimità dei rapporti, poichè considera il focolaio come realmente di origine ateromatosa, servendosi della presenza dell'endocardite per la dimostrazione dell'origine infiammatoria dell'ateroma e considera la singolare formazione da lui descritta di identica origine con la solita e così detta endocardite cronica ulcerosa ateromatosa.

Riferendoci alla forma di endocardite pneumonica descritta, la patogenesi ci appare più semplice e più chiara. Lo stesso procatesso infiammorio acuto, che si localizza sulla superficie valvolare, può con maggiore o minore intensità manifestarsi anche od esclusivamente nello spessore della valvola stessa verso la sua base; data una necrosi limitata e colliquazione del tessuto, senza ulcerazione della superficie endocardica, come nel caso descritto di endocardite pneumonica, è ammissibile supporre che il focolaio tendendo a circoscriversi, possa quivi subire qualche ulteriore modificazione, così da apparire in seguito con dei caratteri analoghi ad un ascesso ateromatoso sottoendocardico. Con questa ipotesi si può in qualche modo interpretare il raro reperto di focolai valvolari pseudo-ateromatosi, quali sono quelli, cui si è brevemente accennato per una certa coincidenza di qualità anatomo-patologiche con il caso di endocardite pneumonica sommariamente illustrato.



ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 20.

(Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Pisa)

Prof. T. CARBONE

UN CASO DI FEBBRE DI MALTA

Osservazioni anatomopatologiche e batteriologiche.

Addì 11 maggio 1894 ebbi ad eseguire la necroscopia di un giovine militare, venuto a morte in seguito a malattia infettiva di carattere non ben definito. Debbo alla cortesia dell'egregio prof. Queirolo alcuni dati clinici che brevemente riassumo.

Cenni clinici. - Francesco De Mauro di anni 20, militare, di Catania.

A 12 anni sofferse di febbri malariche.

Nel febbraio 1904 a Catania ammalò con febbri continue, apparentemente di origine intestinale, di cui guarì dopo circa un mese. Il 28 marzo fu colto nuovamente da febbre e da cefalea, che scomparvero dopo qualche giorno, residuandone una grande debolezza. Alcuni giorni avanti l'ingresso in clinica, che fu il 19 aprile 1904, questo stato di malessere si accentuò e insorsero disappetenza, dolori vaghi e cefalea, indi febbre, che fu preceduta da brivido.

Obbiettivamente non si constatò nulla di notevole da parte dell'apparato circolatorio e respiratorio (esisteva solo leggera tosse). Normali i limiti del fegato. La milza molto aumentata di volume si palpava all'arco costale, alquanto dolente. All'apparato digerente si notava lingua molto arida, impatinata, arrossata alla punta, alito fetido; l'infermo aveva inappetenza e sete intensa. Niente di notevole all'esame obbiettivo dello stomaco. Ventre trattabile, un poco dolente. Nelle orine nessun elemento anormale.

Durante la degenza dell'ammalato in clinica, si notò che la temperatura raggiungeva cifre molto elevate, con remissioni assai accentuate ed accompagnate da sudori abbondanti. Da parte dell'apparecchio respiratorio si manifestarono, negli ultimi tempi, rantoli numerosi alle base dei due polmoni. Persistette il forte aumento di volume della milza ed anche il fegato divenne alquanto più voluminoso. La lingua rimase sempre molto arida. Il ventre divenne meteorico, alquanto dolente spontaneamente e più alla palpazione; l'infermo presentò diarrea. Non ebbe mai delirio. Negli ultimi giorni le condizioni si aggravarono: specialmente la temperatura divenne elevata. Nelle orine comparvero tracce di albumina. L'infermo morì il 9 maggio alle ore 4.

Necroscopia. - L'autopsia fu eseguita 24 ore circa dopo la morte e diede il reperto seguente:

Cadavere di uomo giovane: scheletro regolare; masse muscolari ben sviluppate; tessuto adiposo discretamente abbondante; cute profondamente pallida. Stato di conservazione del cadavere buono.

Nulla di notevole nelle meningi cerebrali. Nel cervello, all'infuori d'una leggera dilatazione dei ventricoli laterali e di un lieve edema della sostanza bianca, non si osserva alcun fatto degno di nota.

All'apertura della cavità addominale le anse intestinali appaiono semivuote, accasciate. Il peritoneo parietale, specialmente nella sua porzione pelvica, presenta suffusioni emorragiche e pigmentazioni. Nella pelvi circa 20 cm^3 di liquido emorragico. Gli angoli colici sono lievemente abbassati. La cupola del diaframma raggiunge a destra il 4° spazio intercostale, a sinistra il 5°.

All'apertura del torace i polmoni appaiono fortemente retratti e l'area nuda del cuore evidentemente ingrandita. Nel pericardio circa 50 cm^3 di liquido limpido di color giallo-bruno.

Il cuore presenta il ventricolo sinistro contratto, il destro notevolmente dilatato. Qualche chiazza lattiginosa sull'epicardio. Nulla di anormale alle valvole e agli orifizii a sinistra. Notevole dilatazione della cavità destra e dell'orifizio tricuspidale; pizzi valvolari intatti. Foro di Botallo pervio ad un sottile specillo. Miocardio profondamente anemico, ma consistente. Il sangue contenuto nel cuore è liquido.

Il polmone sinistro presenta, posteriormente e in basso, alcune aderenze fibrose antiche; notevole ipostasi alla base. Il polmone destro presenta delle ecchimosi sottopleuriche ed è diffusamente congesto.

Milza assai voluminosa; misura 20 cm. di lunghezza per 12 di larghezza e 7 di spessore. La capsula è tesa; il colorito dell'organo è rosso azzurro; al taglio la polpa è abbondante, di color rosso cupo, poco protrudente, disseminata di piccoli e numerosi infarcimenti emorragici, più compatti e più asciutti del rimanente parenchima, cosicchè nell'insieme la superficie di sezione appare quasi granulosa. L'apparato follicolare è appena visibile.

I reni, di forma appiattita ed allungata, sono flaccidi; la capsula è facilmente svolgibile e la superficie dell'organo, che presenta residui della lobulazione fetale, è di colore rosso intenso, perfettamente liscia, con venule stellate ben evidenti. La due sostanze sono entrambe molto iperemiche e nella corticale appaiono evidenti i glomeruli come punti numerosi di color rosso vivo. Nella corticale si notano inoltre rare chiazze di colore più chiaro, lievemente opache, a contorni sfumati.

Fegato aumentato di volume, con bordi rotondeggianti, di colorito rosso oscuro. Al taglio sgorga molto sangue e si vedono aree di intensa congestione alternarsi con aree pallide; in queste ultime è visibile un fine disegno costituito da linee bianche opache che circoscrivano aree di un rosso pallido. La cistifellea contiene abbondante bile di color verde scuro, non molto densa. Nulla nella porta e nei grossi tronchi biliari. I gangli dell'ilo del fegato, come pure quelli epigastrici sono alquanto ingranditi, congesti, succosi.

Gangli mesenterici discretamente tumidi, ma consistenti: sul taglio il loro parenchima è pallido, consistente, ma alquanto umido e succoso. Nulla di notevole nello stomaco, la cui mucosa presenta i fatti iniziali dell'auto-digestione. Nel duodeno si nota evidente tumefazione della mucosa, che presenta qua e là piccole emorragie e pigmentazioni emorragiche. Nella sua prima porzione, subito al di sotto del piloro, si notano inoltre delle ulcerazioni superficiali, grandi quanto una capocchia di spillo, a margini appianati, a fondo grigio,

senza tracce di infiltrazione emorragica e che si ritengono perciò come ulceri catarrali.

Nulla di notevole presentano il pancreas e le capsule surrenali.

La vescica contiene scarsa orina ed appare perfettamente normale.

L'esame degli organi del collo (faringe, laringe, trachea, tiroide) è pure negativo. Una accurata ispezione delle tonsille non lascia riconoscere nè processi patologici in atto, nè residui di pregresse lesioni.

Identificazione del Micr. melitensis. - Il reperto anatomico ora descritto parlava bensì per una forma setticemica, ma non permetteva di precisarne la natura, perciò si imponeva la necessità della ricerca batteriologica. Essendo già trascorse 24 ore dalla morte, in istagione discretamente calda, rinunziai a coltivare il sangue estratto dal cuore e mi rivolsi alle ghiandole linfatiche mesenteriche che per la loro evidente tumefazione mi facevano sospettare una possibile localizzazione del supposto virus, e specialmente al fegato ed alla milza, che si presentavano macroscopicamente in istato di conservazione assai buono. Di tutti questi organi feci culture a piatto in agar semplice ed in agar addizionato di siero di coniglio e culture per strisciamento su agar inclinato.

Dai gangli mesenterici ebbi sviluppo pressochè esclusivo di un batterio, che pei suoi caratteri sembrava appartenere al gruppo del *mucosus* e che non studiai ulteriormente. Nelle culture a piatto dalla milza, insieme ad alcune poche colonie appartenenti allo stesso batterio, apparvero, soltanto dopo 6 giorni, delle colonie di un microorganismo cocciforme, che mi colpì subito per l'estrema sua piccolezza. Lo stesso microrganismo ottenni in cultura assolutamente pura dal fegato, *dopo 8 giorni dall'innesto*. La grande lentezza di sviluppo e la piccolezza del microrganismo, insieme con alcuni caratteri culturali, mi fecero tosto nascere il sospetto che si trattasse del *micrococcus melitensis*, *Bruce*, ormai universalmente riconosciuto come l'agente patogeno della febbre di Malta. Ottenni perciò dalla cortesia del signor Kràl di Praga, una cultura autentica di *melitensis*, quella stessa che servì al Babes

per l'esatta descrizione che di questo microrganismo pubblicò nel « Handbuch der pathogenen mikroorganismen » di Kolle e Wassermann; la cultura proveniva in origine dal laboratorio del Wright, uno fra i più competenti studiosi di questo germe. Dirò senz'altro che i caratteri morfologici e culturali del microrganismo da me isolato corrispondevano punto per punto a quelli del melitensis del Wright. Ma per raggiungere un'assoluta certezza volli ricorrere alla prova dell'agglutinazione, sia saggiando l'azione di un siero di un coniglio trattato col mio germe sopra quello del Wright, sia praticando il processo inverso. Il risultato — agglutinazione ad oltre 1 1000 — fu così chiaro da dover concludere senza ombra di dubbio che il batterio da me isolato non era altro che il *M. melitensis*, *Bruce*. Perciò io non mi sarei arrestato neppure a descriverne i caratteri morfologici e culturali se, scorrendo la letteratura dell'argomento non avessi dovuto persuadermi che la descrizione botanica del M. melitensis è fatta assai superficialmente non solo nei trattati, ma anche in alcune memorie e monografie speciali. Un'eccezione si deve fare per il già accennato lavoro del Babes, che tuttavia presenta anch'esso qualche piccola lacuna. Perciò non mi sembra inutile descrivere brevemente i caratteri del microrganismo da me isolato.

Morfologia. - Ritenuto dal suo scopritore Bruce per un micrococco, l'agente patogeno della febbre di Malta è in realtà un corto batterio, abbastanza polimorfo, come bene rilevò il Babes, alla cui monografia rimando chi desiderasse avere minuti particolari sulle diverse apparenze che presenta il microrganismo nei diversi terreni. Rileverò soltanto che, se nelle culture recenti in agar semplice predomina la forma di cocchi ovali, spesso appaiati, di circa 0,8 μ di lunghezza per 0,3 μ di larghezza, non mancano forme più grosse o rigonfiate a clava, spesso disposte parallelamente così da ricordare, salvo il volume molto minore, il bacillo della difterite. Nel brodo il microrganismo assume forme più allungate, il più spesso riunite a due a due, più di rado disposte parallelamente, così da simulare brevi catene e non mancano neppur qui le forme clavate. Il più spiccato polimorfismo ci si mostra nelle cul-

ture in agar glicerinato ove, accanto a forme di diplococco allungato, si vedono corti bastoncelli spesso incurvati con tratti chiari non colorabili, forme ovalari molto grosse, figure clavate, catene di brevi batterii, che, con lenti non molto forti, possono assomigliare a streptococchi.

Il M. melitensis non si colora col metodo di Gram.

In fatto di mobilità io non vidi che moto browniano. Tuttavia, poichè il Gardou (1) descrisse dei flagelli (1-2 terminali) volli saggiare il mio melitensis coi migliori metodi per la colorazione delle ciglia, applicandoli contemporaneamente al bacillo del tifo. Malgrado la buona riuscita di questa prova di controllo, il melitensis apparve sempre privo di ciglia.

Culture a piatto in agar. - Le colonie divengono visibili ad occhio nudo al 2° - 3° giorno, ma non raggiungono il loro massimo sviluppo che dopo 6-8 giorni.

All'*esame macroscopico* le colonie superficiali appaiono come piccoli dischi, del diametro di circa 1 mm. a contorni perfettamente regolari, ben rilevate sulla superficie dell'agar, di colore bianco, lievemente traslucido, umide e lucenti. Le colonie profonde, grandi la metà od un terzo delle superficiali, hanno forma discoidale, più spesso di cote e posseggono del resto le medesime proprietà fisiche. A *piccolo ingrandimento* le colonie superficiali appaiono grossolanamente granulose al centro, più finamente granulose man mano che si procede verso la periferia, fino ad essere pressochè omogenee. Sono trasparenti e di un colorito giallo-bruno pallido. Il margine è perfettamente regolare, privo di intaccature. Le colonie profonde presentano tutta la loro superficie mammellonata, ciò che dà loro un carattere di granulosità abbastanza grossolana, sono più compatte, meno trasparenti, spesso il loro contorno presenta piccole intaccature; il colorito è giallo-bruno dorato assai intenso, paragonabile a quello dei cristalli urici dell'orina.

Infissione in agar. - Sviluppo limitato in superficie in forma di un piccolo disco sottile biancastro, umido, alquanto tra-

---

(1) *The Lancet*, 1899, pag. 688.

sparente, che talora appare formato dalla riunione di molte piccole colonie. Lungo l'infissione si sviluppa una linea bianca, sottile, omogenea, opaca, più sviluppata nella parte più superficiale.

Coltura in agar obliquo. - Patina bianca, sottile, semitrasparente, umida, lucente, che si distacca con facilità. Scarso sedimento finamente granuloso, nell'acqua di condensazione. La patina continua a guadagnare in ispessore per un tempo assai lungo.

Culture a piatto in gelatina. - Verso i 25° C. sviluppo lentissimo; le colonie divengono visibili ad occhio nudo solo dopo 10-12 giorni sotto forma di piccoli punti bianchi appena percettibili. A *piccolo ingrandimento* le colonie, superficiali o profonde, appaiono come piccoli dischi, a contorni netti, trasparenti, granulosi, in tutta la loro estensione di colore grigio tendente al bruno. Non fluidifica.

Infissione in gelatina. - Scarso sviluppo superficiale in forma di piccolissime colonie; l'infissione è rappresentata da un esilissimo filamento, che spesso risulta composto da piccolissime colonie; è più sviluppato nelle parti superficiali che nelle profonde. Sviluppo molto lento senza fluidificazione.

Brodo. - Dopo 24 ore lievissima intorbidamento diffuso, poi comincia a depositarsi un sedimento finissimante granuloso che si disfà facilmente agitando. Lo sviluppo è lento, ma progredisce per molti giorni.

Nelle vecchie culture (15-30 giorni) si ha chiarificazione perfetta con sedimento abbastanza abbondante, ma che si lascia sempre facilmente sospendere nel liquido coll'agitazione.

Agar glicerinato. - Gli stessi caratteri che nell'agar comune, ma lo sviluppo è più abbondante.

Agar con siero di coniglio. - Come nell'agar comune ma, la patina è alquanto più spessa. Nei preparati microscopici dominano le forme allungate, spesso rigonfiate a clava.

Agar glicosato con laccamuffa. - Sviluppo abbondante. Nessuna variazione di colore, nessun sviluppo di gas.

Agar al lattosio con laccamuffa. - Sviluppo abbondante. Nessuna modificazione di colore, nessun sviluppo di gas.

Siero di bue coagulato con o senza glicerina. - Sviluppo

lentissimo e scarso. Le colonie rimangono sempre molto piccole, sono bianche, opache, leggermente rilevate.

Patata. - Al 4-5 giorno patina abbastanza abbondante, bianca, semitrasparente, lucida, umida, ricordante un poco, salvo nel colore, l'aspetto delle colture di morva.

Latte. - Sviluppo molto scarso. Non vi ha nè coagulazione, nè rischiaramento del terreno nutritivo.

Nucleinato di soda (dal timo) 3 %. - Sviluppo rigoglioso; nell'infissione abbondante sviluppo superficiale in forma di un disco bianco, opaco, piuttosto spesso; lungo l'infissione nastro bianco, compatto ed opaco. Non fluidifica. La reazione dell'indolo è negativa tanto nei brodi, quanto nella soluzione di peptone. L'aggiunta di nitrito di potassa e di acido solforico provoca una colorazione ranciata. Agitando con alcool amilico, questo rimane incoloro.

Il melitensis alcalinizza abbastanza intensamente il brodo in cui si sviluppa. L'alcali prodotto è in parte volatile (NH^3?). Non fermenta nè il glucosio, nè il lattosio.

Prova dell'agglutinazione. - Tenendo conto di tutti i caratteri sopraesposti, non credo impossibile la determinazione di un dato microrganismo come ***Micr. Melitensis, Bruce;*** tuttavia ritengo che non si possa acquistare una certezza assoluta se non ricorrendo alla prova dell'agglutinazione. Già nel 1899 Wright e Lamb (2) avevano dimostrato che si potevano ottenere sieri agglutinanti, iniettando ripetutamente il microrganismo non solo nella scimia, ma anche nel coniglio e nella cavia. Essi si giovarono anzi dell'agglutinazione per la diagnosi clinica della febbre di Malta, avendo trovato che il siero delle persone affette da questa malattia possiede spiccate proprietà agglutinanti pel M. melitensis. Sostennero pure il valore diagnostico di questa reazione al letto del malato Kretz (3), Aldridge (4) Cox (5) Musser (6), Hughes (7),

---

(2) A. E. Wright e G. Lamb, Observation bearing on the question of the influence which is exerted by the agglutinins in the infected organism. *Lancet.* Vol. 2, pag. 172.

(3) R. Kretz, Ein Fall von Maltafieber durch Agglutination des

Curry (8), Zammit (9). Disgraziatamente la possibilità di applicare questo processo alla clinica è messa fortemente in dubbio dalle recentissime ricerche eseguite da Fr. Konrich nell'Istituto per le malattie infettive di Berlino (10).

Il Konrich dimostrò infatti che molti sieri umani normali posseggono la proprietà di agglutinare il M. melitensis alla diluzione di 1 : 500. Preparando però dei conigli con iniezioni di diversi stipiti di Melitensis, egli potè ottenere dei sieri di alto valore ed assolutamente specifici, privi di ogni azione sopra i comuni cocchi piogeni, mentre il siero del coniglio normale non è mai dotato di proprietà agglutinanti rispetto al Melitensis. Perciò la prova dell'agglutinazione, se perde gran parte del suo valore nella clinica, lo conserva intero nel laboratorio.

Come già ho accennato, io preparai un coniglio con iniezioni crescenti del microrganismo da me isolato, un'altro col M. melitensis proveniente da Král. Le iniezioni furono sempre sottocutanee, poichè per questa via il microrganismo è molto meglio tollerato. Le iniezioni furono 6 in tutto, praticate alla distanza di 6-10 giorni secondo la tolleranza dell'animale; cominciai con 4 anse di cultura in agar e giunsi a iniettare

---

Micrococcus melitensis nachträglich diagnostiziert. *Wiener klin. Woch.* 1892, N. 49.

(4) A. R. Aldridge, A note on the serum reaction of mediterranean fever and is treatement by antitoxic plasma. *Lancet.* Vol. I. pag. 1394.

(5) W. Cox, Report of a case of Malta fever. *Philadelphia med. journ.* Vol. 4, pag. 491. (Citato da Babes, l. c).

(6) J. H. Musser, Further Notes on a case of Malta fever; a study in serum diagnosis. *Philadelphia med. journ.* Vol. 34, pagina 89-91. (Citato da Babes. l. c).

(7) L. Hughes, Sur une forme de flèvre fréquente sur le côtes de la méditerranée. *Ann. Pasteur.* 1893, N. 8.

(8) Curry, The fever of the Philippines. *Boston med. and surg. journ.* 1901. N. 19. (Citato da Babes, l. c.)

(9) Zammit, The serum diagnosis of Malta fever. *Brit. med. journ.* N. 1, pag. 315.

(10) F. Konrich, Untersuchungen über die agglutination des Micrococcus melitensis. *Zeitschr. f. Hyg.* Vol. XLVI, pag. 261, 1904.

la patina di un intero agar per due volte successive. Ogni iniezione era seguita da una diminuzione di peso circa di 100 gr., ma l'animale si rimetteva tosto riacquistando il peso perduto.

Il salasso fu praticato 8 giorni dopo l'ultima iniezione. Credo utile fornire questi particolari perchè, secondo Durham (10), il potere agglutinante del siero è poco pronunciato se si inietta agli animali una dose troppo piccola o troppo grande di virus. Per la prova dell'agglutinazione mi servii di cultura in brodo di 48 ore ed anche (poichè queste culture sono scarsamente sviluppate) di sospensioni ottenute agitando, in 2 cm. di soluzione fisiologica di NaCl, 1 ansa di patina dall'agar di 48 ore, come raccomanda anche il Konrich (11). Inutile aggiungere che in tal caso preparai sempre una provetta di controllo con soluzione fisiologica pura e mi accertai che i bacilli non sedimentavano nel tempo dell'osservazione. Aggiunto alle provette contenenti 2 cm. di sospensione del melitensis o di brodo cultura dello stesso, 2 cm. delle varie diluzioni del siero da provare, le ponevo nel termostato a 37° e le osservavo dopo 3 ore. La formazione dei fiocchi ed il rischiaramento del liquido erano in generale evidentissimi; nei casi meno chiari ricorrevo all'esame microscopico. Così operando, potei osservare che il siero ottenuto dal coniglio iniettato col mio microrganismo agglutinava lo stesso e il M. melitensis proveniente dal Král alla diluzione di circa 1 : 2000. Il siero ottenuto dall'animale trattato col M. melitensis di Král agglutinava questo microrganismo a quello da me isolato alla diluzione di circa 1 : 1500. L'agglutinazione era alquanto più rapida col M. melitensis del Král. Noi abbiamo perciò nell'agglutinazione un metodo comodo e sicuro per determinare con assoluta certezza questa specie batterica.

---

(11) H. E. Durham, Some observation on the micrococcus melitensis. *Journ. of path. and bakt.* Vol. V, pag. 327.

(12) L. c., pag. 263.

***

L'interesse del caso da me descritto non consiste certamente nell'aver rilevato l'esistenza della febbre di Malta in Toscana. Anzitutto un rapido sguardo alla storia clinica ci rende assai esitanti ad ammettere che realmente l'infezione sia avvenuta in Pisa; trattandosi di malattia che ha talora un decorso protratto e periodi di remittenza abbastanza lunghi, è forse più probabile supporre che l'inizio dell'infezione dati dalle febbri sofferte a Catania. In secondo luogo l'esistenza della febbre mediterranea in Toscana non è punto un fatto nuovo. Pur tralasciando le osservazioni mancanti dell'esame batteriologico, troviamo che Zardo e Tiberti comunicarono all'Accademia Medica di Firenze di aver isolato da un caso clinicamente tipico un microrganismo che aveva tutti i caratteri del M. melintensis e nella stessa seduta Silvestrini fece una comunicazione simile, quantunque il suo microrganismo differisse in alcuni caratteri dal tipo (13). Il vero interesse del caso sta nel reperto istologico.

L'anatomia patologica della febbre di Malta ci è nota soltanto per ciò che si riferisce all'aspetto macroscopico dei visceri. Malgrado che questa malattia ci presenti una mortalità di poco superiore al 3 $^{o}{}_{oo}$, ne possediamo qualche reperto necroscopico più o meno esatto e completo. Scorrendo la letteratura inglese dell'argomento, potei persuadermi che i fatti dominanti, finora riscontrati nelle necroscopie, sono presso a poco quelli che io pure ho osservato: imponente tumore di milza (fino a 600 gr.) molle e polposo: integrità delle placche del Peyer: talora tumefazione delle ghiandole mesenteriche; fegato voluminoso e congesto con fatti degenerativi: reni con corticale tumida, pallida, opacata: emorragie nelle sierose e nella mucosa intestinale. Ma, per quanto io abbia fatto diligenti ricerche, non ho potuto trovare alcun dato riguardante l'istologia patologica ed anche il Babes, che ha raccolto con

---

(14) *Lo Sperimentale*, Giugno 1900.

molta cura la bibliografia, specialmente inglese, dell'argomento dichiara esplicitamente che non si conoscono fino ad ora esami istologici degli organi. Perciò credo di far opera utile descrivendo accuratamente quanto mi fu dato di osservare sui pezzi raccolti dall'autópsia e fissati immediatamente in alcool ed in formolo, dolente che l'ignoranza in cui mi trovavo della importanza del caso mi abbia impedito di ricorrere a mezzi di fissazione più delicati e sopratutto di raccogliere altri organi e tessuti (sistema nervoso centrale, midollo osseo), che sarebbe pur stato opportuno studiare.

Istologia della milza. - Particolarmente interessante riuscì l'esame istologico della milza. Se esaminiamo a piccolo ingrandimento una larga sezione di quest'organo esso ci appare come un lago di sangue, in cui spiccano piccole isole di tessuto linfoide ben colorato. Ad ingrandimento più forte noi possiamo riconoscere che le piccole arterie, le venule, le lacune venose sono enormemente dilatate e piene zeppe di sangue: la polpa splenica, infarcita di globuli rossi, è poverissima di cellule proprie; qua e là l'infarcimento sanguigno ha quasi completamente distrutto il fine apparato trabecolare della polpa e si sono formati così ampii laghi sanguigni che corrispondono ai punti emorragici notati nell'esame macroscopico. L'endotelio di rivestimento delle lacune venose è in molti punti ben conservato, con nuclei normali per la grossezza e per la disposizione della rete cromatinica; non mancano tuttavia qua e là cellule endoteliali rigonfie, con abbondante protoplasma e con nucleo pallido, povero di cromatina. Ma il fatto dominante che si rileva in questo curioso tumor splenico, è la grande ricchezza di cellule globulifere. Queste sono in numero sterminato, quale io non ho mai visto in nessun altro tumore infettivo di milza. Le globulifere sono poi singolarmente voluminose e contengono un numero grandissimo di globuli rossi: rare sono quelle che ne hanno fagocitato due o tre soltanto, frequenti invece le cellule che ne contengono otto o dieci e se ne vedono pure delle enormi che ne hanno inglobato un numero anche maggiore.

Esse riempiono le piccole lacune venose o si raccolgono numerose nella polpa, così che in alcuni punti questa appare

esclusivamente formata di globulifere. La grande ricchezza di questi elementi mi ha permesso di studiarne molto bene l'origine dall'endotelio delle lacune venose. Non è punto difficile là dove queste sono sezionate longitudinalmente il vedere, frammezzo alla serie degli endotelii normali, una cellula endoteliale rigonfiata e contenente un globulo rosso e che pur rimane ancora aderente alla parte vasale. Ma immagini anche più chiare si hanno nelle sezioni tangenziali alla parete della lacuna; si vedono allora gli endotelii coi loro nuclei centrali e i corpi protoplasmatici allungati nel senso del vaso e separati l'uno dall'altro da un breve interstizio; frammezzo a queste cellule normalmente fusate, una se ne vede rigonfiata al centro e contenente entro il protoplasma tumido un globulo rosso. Ricercando con una certa diligenza, si riscontrano anche delle cellule globulifere che contengono, oltre ai globuli rossi, dei frammenti nucleari fagocitati, di cui non è facile determinar la natura: esse sono però assai rare rispetto alle comuni globulifere. Un fatto assai curioso è la mancanza di cellule pigmentifere, che avrebbero invece dovuto essere molto abbondanti, data la grande quantità di globulifere. In realtà trattando le sezioni dei pezzi fissati in alcool con ferrocianuro di potassio ed acido acetico oppure con solfuro di ammonio, non si trovano quasi tracce di emosiderina.

Il tessuto linfoide presenta alterazioni meno evidenti ma non prive d'importanza. Esso appare lievemente iperplasico, anche tenendo conto che si trattava di un giovane di 20 anni, periodo in cui i follicoli malpighiani sogliono essere molto sviluppati. A un attento esame si rileva poi che sopratutto le parti periferiche dei follicoli presentano numerose cellule con nucleo di forma assai irregolare lobato o addirittura frammentato così da potersi confondere a tutta prima con leucociti polinucleati; ma i caratteri del protoplasma cellulare e l'esistenza di fasi progredite di frammentazione escludono ogni possibile equivoco. Del resto ho notato che nell'intera milza, sia nella polpa come nelle lacune venose ed anche nei follicoli i leucociti polimorfi sono straordinariamente rari. Malgrado accurate ricerche e quantunque il pezzo fosse in uno stato di conservazione molto soddisfacente, non mi fu dato

osservare nei follicoli linfatici neppure una figura cariocinetica. Le lesioni osservate hanno adunque carattere esclusivamente regressivo. Ed ai processi regressivi appartiene pure una curiosa alterazione che si osserva, disseminata a piccoli focolai nell'intero apparato linfoide e precisamente ai limiti fra i follicoli e la polpa. Si vedono cioè piccoli gruppi di cellule il cui protoplasma si rigonfia notevolmente assumendo un aspetto omogeneo nel mentre il nucleo prende forme bizzarre, allungate, semilunari, a salsicciotto. Le cellule così alterate, sia pel tipo del nucleo, sia pel protoplasma omogeneo e compatto, ben colorabile coi colori acidi, sia per la forma generale dell'intero elemento che, poligonale da prima, tende poi a farsi allungata, ricordano abbastanza bene le cellule epitelioidi. Più tardi la cromatina nucleare si riduce in minutissimi frammenti e talora scompare, mentre il protoplasma sembra addensarsi ed alla fine non si hanno più che delle zolle omogenee in cui a mala pena si riconoscono i contorni dell'antica cellula.

Questa fase di completa necrosi è però rara rispetto all'altra delle cellule epitelioidi a nucleo finamente frammentato. La situazione di questi gruppi di cellule alterate ai limiti fra la polpa e il follicolo, mi fece dapprima dubitare che sede dell'alterazione fossero in realtà non gli elementi del follicolo, ma piuttosto quelli della polpa. Ma con una buona colorazione alla Van Gieson potei mettere in evidenza nei punti meno alterati il reticolo caratteristico del tessuto citogeno. Del resto questo curioso processo ha una certa analogia con quanto fu osservato nella milza dei difterici, nella quale però l'alterazione colpisce il centro del follicolo.

Le fibre elastiche (Weigert) ed il reticolo (Van Gieson) si mostrarono del tutto normali.

Istologia del fegato. - Anche nel fegato l'esame microscopico permise di scoprire alterazioni molto notevoli.

In pezzi fissati con formolo 5 % poi congelati e sezionati, la colorazione col Sudan III lasciò scorgere nelle cellule epatiche presenza di grasso assai scarso, localizzato per lo più alla periferia degli acini, in gocce medie e grosse. Il processo è assai limitato e del resto non solo la degenerazione

grassa ma tutte le alterazioni parenchimatose in genere sono molto scarse; la cellula epatica è generalmente normale per forma, volume e aspetto del protoplasma, nè più spiccate sono le alterazioni nucleari, che si riducono alla presenza di rari nuclei picnotici oppure rigonfiati e pallidi. Mancano nelle cellule epatiche le figure cariocinetiche; sono invece più frequenti del normale le tanto discusse cellule a due nuclei.

Un esame a piccolo ingrandimento lascia vedere corrispondentemente a quanto si osserva all'esame macroscopico, che il tessuto epatico è variamente alterato nei varî punti. Vi hanno cioè estesi tratti di intensissima cianosi, in cui i capillari sono dilatati, pieni zeppi di globuli rossi con scarsi leucociti polinucleati, mentre le trabecole epatiche sono notevolmente assottigliate, senza che si giunga però alla completa distruzione delle cellule, le quali conservano anzi il nucleo ben colorabile.

E' insomma il quadro di un fegato cardiaco di media intensità, salvo che in questo la dilatazione dei capillari è maggiore nelle parti centrali del lobulo attorno alla venula centrale, ***mentre nel caso nostro è uniformemente estesa a tutto il lobulo.*** Questo fatto importante, insieme colla ***irregolare distribuzione, a chiazze assai nette, delle aeree cianotiche*** deve farci escludere che la cianosi sia soltanto una conseguenza della paralisi cardiaca. In altri punti della stessa sezione il lume dei capillari è perfettamente normale, manca la più piccola traccia di cianosi. Un altro reperto di grande importanza è la presenza di numerosissime cellule globulifere assai somiglianti a quelle che abbiamo visto nella milza. Anch'esse sono di regola sferiche e contengono un gran numero di globuli rossi, ma il loro protoplasma residuale è qui assai più scarso e delicato che non nella milza. Molte sono libere nel lume del vaso, ma molte aderiscono evidentemente alla parete ed anche un esame superficiale è sufficiente a persuaderci che esse non sono altro che endoteli dei capillari epatici, i quali hanno esercitato la loro funzione fagocitaria. Con grande facilità si può convincersi, percorrendo due o tre campi microscopici, che esistono tutte le possibili forme di passaggio fra l'endotelio normale o lievemente tumefatto e la cellula

globulifera contenente fin otto o dieci globuli rossi. Le cellule globulifere sembrano essere più abbondanti nei punti dove il tessuto non è cianotico; quivi gli endotelî dei capillari sono talora tumidi e desquamati. Completa assenza di endotelî pigmentiferi.

Negli spazi periportali ho rilevato soltanto un'alterazione che è comunissima in tutti i processi settici, cioè una infiltrazione parvicellulare più o meno abbondante. Nel caso nostro l'alterazione sembra assai diffusa, cosicchè ben pochi spazi ne sono del tutto risparmiati. Ho anche notato che l'infiltrazione è spesso nettamente localizzata attorno ai troncolini della porta, lasciando liberi i rami dell'arteria e i grossi tronchi biliari. Si tratta sempre di vera infiltrazione parvicellulare, non di quei linfomi che recentemente si riconobbero tanto frequenti non solo nel tifo, ma in buon numero di altre infezioni.

Istologia del rene. - Anche nel rene le alterazioni parenchimatose, se pure esistono, sono assai scarse. Anzitutto nelle sezioni ottenute per congelazione e colorate col Sudan III si può escludere assolutamente la presenza di grasso. Coll'esame delle sezioni ottenute dai pezzi fissati in formolo, malgrado l'insufficienza del metodo di fissazione, si può con sicurezza rilevare che l'epitelio dei tubuli contorti è di forma normale, conico, alto, non stroncato nella parte centrale, non vacuolizzato, e i nuclei sono generalmente ben colorabili. Una conformazione normale presenta pure l'epitelio delle anse ascendenti dell'Henle. Non parlo neppur qui di struttura normale, poichè a chiunque abbia una certa pratica di ricerche sperimentali sul rene, è ben noto come solo su pezzi freschissimi e fissati con mezzi opportuni (sublimato, miscela di Gilson), sia possibile dimostrare la fine struttura delle cellule dei tubi contorti e delle anse dell'Henle. Non è certamente con pezzi di 24 ore e fissati in formolo 5 °/₀ che si potrà pronunciarsi sulle delicate alterazioni strutturali. Aggiungerò infine, che una esatta ricerca diretta sopratutto ai tubi collettori ed alle anse dell'Henle non mi lasciò veder alcun cilindro. Nelle anse dell'Henle si osserva invero qualche scarso granulo di pigmento amorfo, giallo-dorato.

L'alterazione dominante nel rene è invece l'iperemia. Oltre

che sull'aspetto macrocospico, questa affermazione si fonda sullo stato dei glomeruli le cui anse sono fortemente distese da sangue; sulla dilatazione delle arteriole interlobulari e sopratutto sulla forte distensione dei penicilli vascolari (vasi retti) della così detta zona limitante, che appaiono perciò con un'evidenza quale raramente si riscontra in altri casi. L'epitelio glomerulare e capsulare è in qualche punto tumido e desquamato; nella capsula e nell'inizio del tubo retto si scorgono scarsi e tenuissimi coaguli albuminosi.

Un altro fatto che, pur non essendo nè molto diffuso nè molto intenso, merita ad ogni modo una certa considerazione, è la presenza di piccoli focolai disseminati di infiltrazione parvicellulare. Sono di regola assai piccoli e si trovano a preferenza nei limiti fra le due sostanze attorno ai grossi tronchi arteriosi, nello scarso connettivo che li circonda, oppure attorno alle arterie glomerulari ed ai glomeruli. In corrispondenza di questi focolai i tuboli renali appaiono talvolta appiattiti, con epitelio piccolo e depresso e contengono talora nel lume masse coagulate omogenee.

Istologia del duodeno. - Il duodeno esaminato in vari punti mi lasciò vedere:

Nella parte più alta, corrispondente alle piccole ulceri catarrali, delle perdite di sostanza comprendenti tutto lo strato ghiandolare, con fondo e margini in istato di infiltrazione parvicellulare piuttosto intensa. Nessuna traccia di pigmento ematico. Nella parte inferiore piccoli focolai emorragici nello spessore della mucosa, subito sotto allo strato ghiandolare e sopratutto nella submucosa. I globuli rossi dello stravaso appaiono ben conservati, non si osserva pigmento e manca all'intorno ogni reazione infiammatoria. Hanno dunque tutti i caratteri di focolai recenti. Non mi sono imbattuto, nel sezionare, nelle piccole pigmentazioni notate all'autopsia. In tutta l'estensione del duodeno, focolai di infiltrazione parvicellulare, generalmente piccoli e poco numerosi.

Non parlo dello stato dell'epitelio di rivestimento e ghiandolare, perchè esso è in gran parte distrutto o appena riconoscibile in seguito ai processi di autodigestione e di putrefazione, che tanto rapidamente si svolgono nel duodeno.

In complesso il reperto microscopico ci fa pensare che la lesione dell'intestino (in accordo con ciò che ci apprende la storia clinica) rappresenti un fatto secondario; certamente non abbiamo alcun fondamento per ammettere che in essa si debba vedere la porta d'entrata del virus, come avrebbero potuto farci credere alcuni fatti epidemiologici e sopratutto la diminuzione della febbre di Malta là dove si migliorò la qualità delle acque.

Le ghiandole linfatiche debbono il loro ingrandimento e il loro aspetto succoso, più che ad una ipertrofia dei follicoli e dei cordoni, a quella alterazione che va sotto il nome poco proprio di catarro dei seni. Questi sono dilatati e l'endotelio è tumido, desquamato, talora con nucleo poco colorabile o totalmente distrutto. Nei follicoli, che come già ho detto sono mediocremente ricchi di linfociti, ho osservato scarse figure cariocinetiche; vi si riscontrano pure fatti di carioressi con numerosi globi cromatinici liberi frammezzo alle cellule, ma il modo diffuso con cui si presenta questo processo e l'esperienza che ho potuto fare in altra occasione sui gangli normali di cadaveri delle 24 ore, mi fanno ritenere il fenomeno come cadaverico.

Del miocardio esaminai tanto il destro quanto il sinistro, ma il reperto fu pressochè negativo. Col Sudan III non vi ha traccia di grasso. Nei preparati da pezzi fissati in formolo, in cui la fissazione riescì molto più perfetta di quanto si poteva sperare, si vedono dappertutto fibre perfettamente normali, con striatura evidentissima, con nuclei ben colorabili. Si nota soltanto che nel ventricolo sinistro sono assai più numerose che normalmente le fibre sottili, con un diametro di metà o due terzi dell'ordinario, sparse frammezzo a quelle di diametro medio o raccolte in fascetti. Manca però in esse ogni alterazione della sostanza contrattile e dei nuclei onde possiamo chiederci se si tratta veramente di un'atrofia o non piuttosto di una aplasia congenita.

Esperienze sugli animali. - A complemento dei dati anatomo-patologici ora esposti mi parve utile studiare l'azione del M. melitensis da me isolato nei comuni animali da esperimento. Dalla scoperta del microrganismo per opera di Bruce

(1887) in poi, si ritenne sempre che il M. melitensis fosse patogeno soltanto per la scimia, in cui produce una febbre a tipo remittente in tutto simile a quella dell'uomo. Soltanto il Durham (14) affermò di aver ottenuto risultati positivi sul coniglio e sulla cavia iniettando il microrganismo nel cervello e nel peritoneo, sopratutto dopo numerosi passaggi. Colle iniezioni endo-cerebrali egli avrebbe ottenuto una forma acuta, colle peritoneali una forma più cronica, in cui il microrganismo viene eliminato per l'orina. Anche negli animali che non vengono a morte si può trovare per lungo tempo il batterio vivente nei tessuti. Nella sua recente monografia il Babes riferisce di aver ripetuto tali esperienze con risultati negativi, ma devesi notare che egli si servì di una cultura da lungo tempo isolata dal vivente e che aveva subito numerosi passaggi nei terreni di cultura.

Esperienze sul coniglio. - Nelle mie esperienze io mi sono servito di una cultura di recente isolamento in agar o in brodo addizionati di siero di coniglio. Tentai anzitutto la via endovenosa e, per accrescere la probabilità di riuscita, mi servii di coniglietti molto giovani, che hanno spesso una maggior recettività per taluni virus. Ricorderò, come esempio di tale maggiore recettività di esser riescito a ottenere mediante iniezione endopleurica di gonococchi molto virulenti, in un giovane coniglio la formazione di un essudato da cui potei, dopo la morte dell'animale, coltivare il gonococco.

A un piccolo coniglio di 500 gr. inietto nella vena dell'orecchio 2 cm^3 di cultura di Melitensis in brodo siero, datante da 3 giorni. Immediatamente si sviluppa una febbre continua con temperature varianti da 40° a 40,5° C.; l'animale dimagra e dopo qualche giorno è molto abbattuto ed ha dispnea; negli ultimi giorni della sua vita anche diarrea.

Muore in 12ª giornata, con visceri addominali notevolmente congesti, milza tumida, di volume circa doppio del normale, con follicoli ingrossati, polpa protrudente di color rosso-scuro. Faccio culture in agar semplice e in agar addi-

(14) H. E. Durham, Aetiologie des Fiebers von Malta. 9. *Intern. Kongress zu Madrid. Hyg. Rundsch.* 1898. N. 15.

zionato di siero di coniglio dalla milza, dal fegato, dal midollo osseo, dal rene, dal sangue del cuore. Tutte dànno sviluppo di Melitensis in cultura pura, ma particolarmente abbondanti sono le colonie sull'agar infettato con milza e con midollo osseo, rare quelle provenienti dal rene e scarsissime quelle dal sangue.

Con culture in agar-siero di coniglio provenienti da questo primo caso faccio passaggi in altri piccoli animali della stessa specie. Un coniglino di 600 gr., iniettato nella vena dell'orecchio con 4 anse di agar di due giorni muore dopo 48 ore. All'autopsia la milza è di color rosso-cupo ma di volume normale. Le culture fatte da quest'organo come pure dal midollo osseo dànno sviluppo a colonie di Melitensis, però in numero molto minore che nel caso precedente. Per la rapidità del decorso e per la mancata moltiplicazione del germe sembra trattarsi in questo caso più di un'intossicazione acutissima, che di una vera infezione setticemica.

Inietto ad altro animale di 600 gr., 2 cm^3 di cultura in brodo addizionato di siero di coniglio, ottenuto dalla milza del precedente. L'animale muore in 24 ore con reperto macroscopico pressochè negativo; ma dalla milza e dal midollo delle ossa si ottiene sviluppo di scarse colonie.

Visto che anche con dosi relativamente piccole si ottenevano morti rapide con scarsa moltiplicazione del germe, volli ridurre ancora la dose e a un coniglio di 1000 gr., iniettai nella vena dell'orecchio tanto di patina in agar quanto se ne può prendere con la punta di un sottile filo di platino. Dopo aver presentato temperature varianti da 41° a 40°, con fortissimo dimagramento, l'animale finì per rimettersi dopo circa 20 giorni dall'infezione ed è ora ritornato al peso primitivo.

Il coniglio adulto ha una resistenza molto maggiore. Così un animale di 1400 gr., che aveva ricevuto 2 cm^3 di cultura in brodo addizionato di siero di coniglio ebbe forti elevazioni di temperatura (41-40), ma dopo 8 giorni era quasi completamente sfebbrato. Ripeto allora l'iniezione della stessa dose, la febbre ricompare e l'animale soccombe 14 giorni dopo la prima infezione. All'autopsia visceri addominali congesti,

tumor di milza con iperplasia dei follicoli e della polpa, che è molle, rosso scura. Dalla milza, dal fegato, dal midollo osseo, dal rene, sviluppo abbondante di melitensis, dal sangue sviluppo scarso.

Un altro coniglio di 1490 gr., riceve nella vena un'intera patina di cultura in agar ottenuta con ripetuti trapianti, senza passaggi attraverso l'animale. Muore dopo 17 giorni con visceri congesti e tumor splenico e le culture riescono positive, benchè scarse.

Dalle esperienze riferite risulta chiaro che il passaggio attraverso l'organismo del coniglio esalta la virulenza del Melitensis, cosicchè la stessa dose che nella prima esperienza impiegò 12 giorni ad uccidere, successivamente condusse a morte l'animale in 24 ore. Il carattere di rapida intossicazione assunto dal processo, anche quando mi servivo dell'iniezione della patina raccolta dalla coltura in agar, certamente povera di tossine solubili, fa pensare che il Melitensis eserciti la sua azione per mezzo di endotossine, che si metterebbero in libertà per la distruzione del batterio nel sangue e nei visceri. E in questo concetto ci conferma il fatto, da me ripetutamente constatato, che il Melitensis riesce pressochè innocuo, quando sia introdotto sotto la cute; è noto infatti che molti fra i batterî che debbono la loro azione ad endotossine (tifo, colera) sono assai meno attivi per via sottocutanea. Ma se nei casi acuti l'azione del Melitensis è dovuta essenzialmente alle tossine che preesistono nella dose di virus iniettata, ciò non esclude che esso sia effettivamente capace di moltiplicarsi e di invadere i varî visceri, dando luogo ad una vera sepsi generalizzata, in cui però è sempre piccolo il numero dei germi che circolano nel sangue.

Esperienze sulla cavia. - Non meno interessanti sono i risultati che ottenni nella cavia, allorchè, dopo essermi accertato che le iniezioni sottocutanee erano del tutto prive d'effetto, tentai la via peritoneale. Avendo casualmente presa per tal scopo una cavia maschio, rimasi molto sorpreso nell'osservare, dopo 5 o 6 giorni dall'iniezione endoperitoneale della patina di un agar obliquo, una notevole tumefazione dei testicoli.

Questa tumefazione andò crescendo nei giorni successivi

mentre l'animale andava progressivamente dimagrendo, finchè morì in 12ª giornata fortemente emaciato. All'autopsia notai scarso trasudato perfettamente limpido nel peritoneo, visceri congesti, milza di volume normale, di color rosso-scuro, vaginalite purulenta bilaterale, con testicolo compresso ed atrofico. Le culture dal peritoneo *rimasero sterili*, quelle dalla milza, dal fegato, dal midollo osseo e dal pus della periorchite diedero sviluppo a colonie di Melitensis, particolarmente abbondanti negli agar innestati col pus.

Ho ripetuto più volte la stessa esperienza coi medesimi risultati. Ma, benchè mi servissi di culture ottenute dal pus della periorchite, non ebbi a notare alcun aumento della virulenza. Anzi nelle ultime esperienze si ebbe un notevole prolungamento nella durata della malattia. Così l'ultima cavia, che ricevette nel peritoneo la patina di un intero agar l'8 giugno, venne a morte l'11 luglio. E notevole il fatto che, malgrado la lunga durata del processo, il batterio era contenuto ancora in grande abbondanza nella milza e nel pus della periorchite. Questa lunga persistenza del virus nell'organismo viene a confermare le osservazioni già ricordate di Durham, che lo isolò da visceri di animali apparentemente guariti.

Il reperto batteriologico della cavia iniettata con Melitensis nel peritoneo ci dimostra che questo germe non si sviluppa nella cavità peritoneale, ma passa in circolo, si stabilisce e si moltiplica nei visceri e specialmente nella cavità della vaginale. Non è punto chiaro il perchè soltanto in questa sede esso acquisti proprietà piogene. La capacità di produrre periorchite purulenta fu per molto tempo ritenuta caratteristica del bacillo della morva; più tardi si osservò lo stesso fatto introducendo nel peritoneo altri germi più o meno somiglianti al bacillo della morva ed ultimamente il medesimo reperto si ottenne col piocianeo. Devesi quindi credere che nella produzione del fenomeno abbiano parte, oltre alle proprietà del germe introdotto, quelle del tessuto ove si sviluppa. Ad ogni modo la cosa è molto più comprensibile per quei germi che, come il bacillo della morva, possono, anche in altre circostanze, dispiegare proprietà piogene, che non pel

Melitensis, il quale sia nell'uomo, sia negli animali, non lasciò mai rilevare alcuna traccia di tali proprietà.

Esame istologico dei visceri di animali infetti. - Di tutti gli animali venuti a morte pel Melitensis, ho eseguito un esame istologico completo dei principali organi lesi. Per amore di brevità non riferirò minutamente i risultati di questo esame; ma mi contenterò di riassumerli in poche parole, dicendo che la congestione dei visceri addominali e la distruzione dei globuli rossi del sangue furono nel coniglio, come nell'uomo, i due fatti dominanti. Negli animali morti con forme acutissime (1-2 giorni) od acute (12-15) si trovarono sempre nella milza e nel midollo osseo un gran numero di cellule globulifere. Qui però oltre ai globuli rossi, più o meno ben conservati, erano in esse contenuti (sopratutto nei casi acutissimi) un gran numero di frammenti e blocchi cromatinici o degli interi leucociti polinucleati, talora assai ben riconoscibili. Oltre alla distruzione del globulo rosso, abbiamo dunque nel coniglio una forte distruzione di leucociti, fatto che ha per me la più grande importanza nell'interpretazione del meccanismo del processo infettivo. Non rinvenni invece mai nel coniglio cellule globulifere nei capillari del fegato, ove, oltre ad una spiccata cianosi, notai soltanto qualche piccolo infiltrato parvicellulare attorno ai rami della porta. Nei casi ad andamento cronico si nota che le globulifere sono più scarse e sopratutto contengono minor numero di globuli rossi; inoltre troviamo nella milza e nel midollo osseo un buon numero di pigmentifere ed il pigmento in esse contenuto dà le reazioni del ferro. Le alterazioni parenchimatose del fegato, del rene e del cuore sono, anche negli animali, scarsissime. Nelle cavie, che avevano sofferto suppurazione della vaginale per quasi un mese, ho ricercato invano la degenerazione amiloide dei visceri addominali.

***

Patogenesi della febbre di Malta. - Potrà forse parere imprudente il tentativo di ricercare, in base ad un unico reperto istologico, il meccanismo con cui si svolge nell'uomo l'infe-

zione da melitensis. Pure il caso è tanto tipico, è tanto dimostrativo nella completa assenza di ogni complicazione ingombrante ed il reperto sperimentale negli animali concorda così bene col reperto istologico ottenuto nell'uomo, che io credo non sia soverchiamente ardito il cercare, in base all'uno e all'altro criterio, di tracciare fin d'ora le prime linee di un quadro, che certo richiederà ancora molto lavoro per dirsi compito.

Un rapido esame sintetico di quanto il microscopio ci ha rivelato nei vari organi dell'uomo ci permette di affermare che due sono le lesioni fondamentali, dominanti il quadro anatomo-patologico: la forte iperemia, la paralisi vasomotoria di cui abbiamo esempio nel rene e sopratutto nel fegato: la distruzione del globulo rosso del sangue, che avviene qui, in proporzioni ben più larghe che in qualsiasi altra infezione finora studiata, nella milza e nel fegato. A ciò si aggiunga una distruzione dei leucociti, che almeno nell'uomo sembra avvenire in proporzioni assai minori. Gli stessi fatti si verificano anche negli animali infettati, salvo che qui la distruzione leucocitaria si compie nei casi acuti in una misura ben più grande. Questi dati mi sembrano già sufficienti a spiegarci una parte almeno dei fenomeni che si riscontrano al letto del malato: la febbre elevata, la caduta della pressione, l'anemia talora assai intensa sopratutto nei casi a decorso protratto. D'altra parte ha pure grande importanza il fatto che le alterazioni parenchimatose dei visceri più essenziali per la vita hanno nella febbre di Malta uno sviluppo di gran lunga minore che non in altre infezioni, come ad es. nelle setticemie streptococciche. Questo carattere vale forse a spiegarci la relativa benignità di una infezione, che, per la sua lunga durata e per la persistenza grande del microrganismo nei visceri, parrebbe particolarmente atta a produrre gravi conseguenze. Il nostro microrganismo avrebbe insomma un'azione specifica sul globulo rosso ed in minor misura sui leucociti, mentre le tossine in esso contenute e quelle che forse si producono secondariamente dagli elementi del sangue che esso altera, non agirebbero in modo spiccato sulle cellule delle grandi ghiandole del nostro corpo. Un fatto che potrebbe toglier valore

a questa distruzione delle emazie è l'assenza di cellule pigmentifere nell'uomo. Si potrebbe infatti supporre che ciò stesse a indicare essere la distruzione dei globuli rossi un fenomeno terminale, prodottosi nelle ultime ore della vita, cosicchè sarebbe mancato il tempo all'elaborazione del pigmento. Ma è poco credibile che una così estesa distruzione sia avvenuta in poche ore ed appare invece più probabile che lo stesso enorme numero di emazie contenute nei macrofagi abbia ad essi impedito l'elaborazione del pigmento, elaborazione che richiede da parte della cellula un lavoro non indifferente, trattandosi di staccare il ferro dal gruppo cromogeno con cui è intimamente legato. Di che natura sarà quest'azione specifica sul globulo rosso? A tale domanda noi possiamo soltanto rispondere che essa ci si manifesta unicamente col fatto che il globulo rosso per l'azione del Melitensis è alterato per modo da divenire fatalmente vittima della fagocitosi. Ciò sembra avvenire indipendentemente dall'emolisi propriamente detta: i globuli rossi contenuti nelle globulifere degli animali infetti, di cui potei studiare la polpa a fresco in dilacerazioni fatte nella soluzione fisiologica di cloruro sodico, contengono ancora tutta la loro emoglobina. Inoltre mettendo in contatto globuli rossi umani con culture in brodo di Melitensis di 3-10 giorni non ebbi mai a osservare emolisi. Forse si tratta di una necrosi totale dell'emazia, senza che si alterino i legami chimici fra l'emoglobina e lo stroma.

Altrettanto deve dirsi pei globuli bianchi, nei quali io non potei in alcun modo dimostrare una dissoluzione, quale si verifica in altre infezioni; soltanto il fatto che il leucocito è fagocitato ci indica che esso doveva essere prima profondamente alterato nella sua vitalità e non è possibile per ora affermare se le alterazioni che si riscontrano in questi leucociti inglobati siano anteriori alla fagocitosi o rappresentino un effetto della digestione intracellulare. Questo speciale comportamento degli elementi del sangue nella febbre di Malta, sopratutto sperimentale, mi rende di necessità assai prudente nell'arrischiare una interpretazione patogenetica, che pure è per me molto seducente, perchè fondata su quanto ebbi a osservare nello studio della setticemia diplococcica

sperimentale. Dopo aver dimostrato che la distruzione dei leucociti nel sangue circolante è sempre seguita da gravi fenomeni: caduta della pressione, incoogulabilità del sangue, talora preceduta da formazioni di coaguli intravitali, profonde alterazioni del respiro e stato comatoso, io mi ingegnai di provare che i fenomeni della setticemia pneumococcica nel coniglio sono in rapporto con la leucolisi, con la produzione cioè di veleni secondarî liberantisi nella distruzione del globulo bianco (15). Anche nella febbre di Malta abbiamo grave paralisi vasomotoria, abbiamo diminuita coagulabilità del sangue, che si potrebbero mettere in rapporto colle descritte alterazioni dei globuli rossi e bianchi. Ma, per le ragioni già esposte non è possibile, nel momento attuale, accettare o respingere questa interpretazione. Per il prodursi di sostanze tossiche secondarie dagli elementi morfologici del sangue non basta che questi si alterino o si distruggano, ma occorre che si alterino o si distruggano in un dato modo. E nulla finora ci vieta di supporre che la fagocitosi e la digestione intracellulare rappresentino un mezzo di difesa dell'organismo contro quei prodotti tossici cellulari che altrimenti si metterebbero in libertà nel sangue circolante.

Colle mie scarse ed incomplete osservazioni io aspiro soltanto a mettere la questione della patogenesi della febbre di Malta su di una via che ritengo abbia a condurre a buon fine. Ad approfondire la questione occorrono anzitutto accurate ricerche ematologiche al letto del malato e questo è compito del clinico; dovranno poi seguire esatte indagini sperimentali sull'azione che il microrganismo esercita sopra al sangue, *in vitro* ed *in vivo* e questo mi propongo di fare io stesso, se mi riuscirà di conservare al germe una virulenza attiva e costante. In questa, come in molte altre occasioni,

---

(15) T. Carbone ed A. Zanfrognini. Azione dei costituenti chimici dei leucociti sul sangue e sull'organismo. *Memorie della Regia Accademia di Modena.* 1902.

T. Carbone. Sulla teoria dell'infezione da pneumococco e sopra una nuova specie di immunità. *Ibid.* 1902.

il metodo morfologico, la pura ricerca microscopica, bastano a porre il problema nei suoi veri termini, ma solo il metodo sperimentale o sopratutto l'esatto studio dei fattori fisici e chimici del processo possono condurre ad una conoscenza sicura e profonda della patogenesi.



B. Morpurgo. R. Fusari, *Direttori responsabili.*

Stabilimento Tipografico G. Capella - Ciriè.

Istituto di Anatomia umana della R. Università di Pavia

Prof. **Luigi SALA**

INTORNO AD UNA PARTICOLARITÀ DI STRUTTURA DELLE CELLULE EPITELIALI che tappezzano il tubo ovarico e spermatico degli ascaridi

(Tav. XII)

L'apparato sessuale degli Ascaridi è rappresentato, come è noto, da un tubo, unico nel maschio, doppio nella femmina, il quale con una estremità, che può esser detta *prossimale*, termina molto assottigliato a fondo cieco, e coll'altra estremità, che può esser detta *distale*, o si apre direttamente allo esterno in un organo copulatore (vagina e vulva), come nella femmina, oppure sbocca nell'ultima porzione dell'intestino, presso l'ano, in una cavità, dove pure esiste un organo copulatore (lo spiculo), come nel maschio.

E' noto del pari che tale tubo riproduttore è sempre molto lungo, e più nella femmina che nel maschio, e può esser diviso in più porzioni delle quali una è destinata alla formazione ed all'accrescimento delle cellule sessuali (ovo e spermatozoo) e corrisponde perciò all'ovaio od al testicolo, e questa porzione costituisce in gran parte l'intero tubo sessuale; le altre invece sono semplicemente destinate a ricevere le stesse cellule sessuali già formate e cresciute e servono di condotto per portar queste allo esterno e costituiscono la *vesicula seminalis*, il *ductus ejaculatorius*, ecc. ecc., nel maschio, la *tuba*, l'*utero*, ecc. ecc., nella femmina.

La parete del tubo genitale, nella porzione che corrisponde al testicolo od all'ovaio, è molto semplicemente costituita: allo esterno una membranella molto sottile, anista, trasparente, ed allo interno un unico strato di cellule epiteliali applicate alla membranella stessa. E' precisamente sulla struttura intima di queste cellule epiteliali che io desidero richiamare l'attenzione.

Occorre anzitutto osservare che lo strato epiteliale di cui ora ci occupiamo non presenta i caratteri soliti delle formazioni epiteliali, ma da queste si stacca notevolmente, perchè le cellule che lo costituiscono sono molto allungate ed hanno le estremità molto appuntite, cosicchè assumono l'aspetto di lunghi fusi o fibre disposte in direzione longitudinale sulla membranella di sostegno, parallelamente l'una all'altra, per modo che la estremità assottigliata dell'una viene ad essere compresa nello spazio fra i corpi di due fibre situate in direzione immediatamente più prossimale o distale.

Questa strana forma di cellule epiteliali aveva colpito anche i primi ricercatori che si occuparono della fina anatomia dell'apparato sessuale degli Ascaridi [Cloquet (1), Nelson (2), Claparède (3), Schneider (4)]: quest'ultimo le chiama « spindelförmige Streifen oder Bänder » e poco dopo il Leuckart, nel suo classico trattato (5), indicandole col nome di fibre (Fasern), accenna alla loro grande rassomiglianza colle fibre muscolari liscie, dalle quali tuttavia si distinguono per la loro forma cilindrica, per il loro aspetto opaco e pel loro contenuto granuloso.

---

(1) Cloquet F., *Anatomie de Vers intestinaux. Ascaride Lombricoïde et Échinorhynque géant.* Paris. Crévot. Lib. Ed. 1824 - Accenna a questi elementi soltanto nel testicolo dell'Asc. Lumb. (pag. 47).

(2) Nelson, *The Reproduction of the Ascaris Myxtax.* Phylos. Trans. of the R. Soc. 1852.

(3) Claparède, *De la formation et de la fécondation des œufs chez les Vers Nematodes.* Genève 1859. Citato da Van Beneden.

(4) Schneider A., *Monographie der Nematoden.* Berlin, Verlag v. Georg Reimer 1866. S. 249.

(5) Leuckart R., *Die menschliche Parasiten und die von ihnen herrührenden Krankheiten.* Bd. II, S. 188. Leipz. u. Heidelberg, 1867.

Ma una descrizione accurata ed esatta di questi elementi ci è data soltanto più tardi (1883) dal Van Beneden (1) che li studiò nell'ovaio dell'*Asc. Megalocephala*, dove riuscì a mettere in evidenza nell'interno di essi numerosi nuclei allungati che erano sfuggiti alla osservazione dei precedenti ricercatori. E' da notarsi il fatto che, dopo queste indagini del Van Beneden, per quanto il tubo ovarico e spermatico degli Ascaridi e principalmente dell'*Asc. Megalocephala* sia stato, come ognun sa, frequente oggetto di studio, in rapporto alle questioni che si riferiscono all'ovogenesi ed alla spermatogenesi, alla maturazione e fecondazione delle uova, più nessuno, per quanto a me consta, ebbe ad occuparsi in modo particolare degli elementi che ne costituiscono le pareti.

Io ho preso in esame le pareti dell'ovaio e del testicolo dell'*Asc. Meg.* e dell'*Asc. Lumbricoides* (2) ed ho potuto facilmente convincermi che la descrizione data dal Van Beneden della forma, dell'aspetto, della disposizione di questi elementi nell'ovaio dell'*Asc. Meg.*, può applicarsi, senza grandi variazioni, agli elementi corrispondenti nel testicolo dello stesso *Asc. Meg.* e nel testicolo e nell'ovaio dell'*Asc. Lumb.*

L'accennata forma a fibra con estremità appuntite, caratteristica di questi elementi, è ben manifesta sì nell'ovaio che nel testicolo delle due specie ricordate, ed in entrambe le fibre in discorso si dispongono in direzione longitudinale e parallelamente l'una all'altra in un unico strato aderente alla membranella di sostegno. Nell'*Asc. Lumb.* le fibre sono alquanto più corte e più larghe che non nell'*Asc. Meg.*, cosicchè nel primo presentano più spiccata e manifesta la forma a fuso: il diametro trasverso di esse va diminuendo a misura che dalla tuba o dal vas deferens ci portiamo verso la estre-

---

(1) Van Beneden, *L'appareil sexuel fémelle de l'Ascaride Mégalocéphale.* Archives de Biologie, Tome IV. fasc. I, 1883.

(2) Per quanto riguarda l'Asc. Lumbricoides, devo avvertire che mi sono servito in principal modo della forma parassita del vitello, che dal Neumann è considerata come una specie diversa: *Ascaris Vitulorum* (V. Emery, Compendio di Zoologia, II ediz. Bologna, 1904, pag. 205).

mità cieca dell'ovaio o del testicolo, ma è facile constatare che il diametro trasverso è sempre maggiore nell'*Asc. Lumb.* che nell'*Asc. Meg.* Così, mentre nel primo detto diametro può variare da 5 a 10-12 μ (misurato ben inteso nel punto di maggiore larghezza) nel secondo invece varia da 3 a 6, a 7 μ.

Occorre talora di trovare certe fibre che offrono un diametro enorme, sino di 25, 30, 40 μ; sono più frequenti nell'*Asc. Lumb.*, ma non mancano neppur nell'*Asc. Meg.* e di solito presentano una od anche tutte e due le estremità per un tratto più o meno lungo biforcate.

Nell'interno di ciascuna fibra s'incontrano tratto tratto dei nuclei, anch'essi allungati, ricchi di sostanza cromatica e provveduti di uno o più nucleoli. Di solito, come già ebbe ad osservare il Van Beneden, la fibra non è rigonfiata a livello del nucleo e questo si trova circondato in ogni sua parte dalla sostanza propria della fibra, ma a questa regola, secondo le mie osservazioni, fanno eccezione costante le fibre del testicolo dell'*Asc. Meg.*, le quali presentano un nucleo avente un diametro trasverso alquanto superiore del diametro trasverso della fibra, per modo che ne risulta che questa, in corrispondenza del nucleo, appare notevolmente ingrossata.

Nelle grosse fibre gigantesche sopradescritte, i nuclei sono numerosissimi, più piccoli, più rotondeggianti e spesso disposti ad accumuli in numero di 3-4.

Il Van Beneden osservò che queste fibre epiteliali, disponendosi parallelamente l'una all'altra, non vengono a contatto fra loro, ma restano sempre separate da spazi lineari aventi una larghezza un po' minore delle fibre stesse, nei quali spazi appare la membrana di sostegno ricoperta da un po' di sosostanza granulosa, disposta di solito in una serie unica di granuli molto rifrangenti, che non si colorano col picrocarmino, di volume considerevole e spesso allungati parallelamente all'asse della fibra. Facendo delle sezioni trasverse della parete di ovaio di *Asc. Meg.*, il Van Beneden potè vedere che la sostanza chiara, incolora, granulosa, interposta fra fibra e fibra, circonda questa anche sulla faccia esterna, cioè verso la membranella di sostegno, permodochè le fibre non vengono a trovarsi immediatamente aderenti alla membranella

stessa, ma sono completamente circondate dalla sostanza granulosa, almeno verso le loro estremità.

Nell'*Asc. Lumb.* la sostanza granulosa interposta alle fibre è molto abbondante e gli spazi fra fibra e fibra sono più ampi che nell'*Asc. Meg.* e raggiungono spesso, ed in qualche caso superano, il diametro trasverso delle fibre: ciò principalmente nel testicolo dello stesso *Asc. Lumb.* Spesso accade, dilacerando dei pezzi di parete ovarica o testicolare, che alcune fibre si stacchino dalla membranella di sostegno ed allora questa appare isolata per tratti più o meno estesi, sui quali la sostanza granulosa interposta alle fibre si manifesta sotto forma di strie lineari, parallele l'una all'altra, ben evidenti, che limitano per così dire l'impronta della fibra (fig. 3).

Trattate coi soliti metodi di colorazione, le fibre epiteliali di cui discorriamo lasciano scorgere una manifesta striatura longitudinale: il Van Beneden anzi afferma che, colla dilacerazione, si può dimostrare che la fibra è formata da un fascio di fibrille isolabili.

La particolarità di struttura che forma argomento della presente nota si può facilmente mettere in evidenza in questi elementi epiteliali in forma di fibra, mediante l'ematossilina ferrica di Heidenhain, vorrei anzi dire *soltanto* coll'ematossilina ferrica di Heidenhain, poichè tutti i numerosi tentativi fatti con altre sostanze coloranti o con altri metodi (emallume, carmini, emateina I A di Apàthy, colorazione di Mann, metodo di Golgi, metodo di R. y. Cayal, ecc.) diedero risultati negativi o per lo meno tali da non poter essere neppure lontanamente comparati a quelli offerti dall'ematossilina ferrica. Della stessa particolarità di struttura qualche cenno si può scorgere anche coll'esame a fresco o di pezzi fissati, ma non colorati.

Come fissatore serve bene il liquido di Carnoy e Lebrun o qualunque altra miscela di alcool assoluto, cloroformio ed un acido (nitrico od acetico) con o senza aggiunta di bicloruro di mercurio. Eccellenti risultati mi diede la seguente miscela:

Alcool assoluto	p. 60
Cloroformio	p. 30
Acido nitrico	p. 10

In questo liquido l'intero apparato sessuale può rimanere da 12 a 14 ore: quindi lavaggio e conservazione in alcool a 70°. Piccoli pezzi di tubo ovarico o testicolare, lunghi circa 1 cm. e presi alla distanza di 10 cm. l'uno dall'altro, vengono aperti colle forbici sotto al microscopio semplice: la parete del tubo così distesa è colorata coll'ematossilina ed esaminata per trasparenza. Serve bene una colorazione del fondo con Rubin S.

La particolarità di struttura, messa in chiaro dalla ematossilina ferrica, consiste essenzialmente in un robusto filamento che si colora intensamente in bleu-nero e che percorre tutta la lunghezza della fibra, da una estremità all'altra di questa, occupandone per lo più il centro ed attaccandosi fortemente alle due estremità di essa. Ho detto di un filamento perchè questo è il caso più frequente (almeno nell'ovaio dell'*Asc. Lumb.*), ma può darsi eziandio e non raramente che una stessa fibra possegga due, tre e fin quattro filamenti, ed anche in questi casi i filamenti decorrono parallelamente l'uno all'altro, di rado incrociati, e si estendono per tutta la lunghezza della fibra (fig. 1).

I caratteri principali di questi filamenti endocellulari sono essenzialmente due: il loro aspetto perfettamente omogeneo ed il loro diametro che per tutta la lunghezza della fibra si mantiene sempre uniforme, cosicchè i contorni del filamento appaiono sempre regolari.

Il diametro dei filamenti varia da meno di 1 μ a 1,5 μ ed i più grossi raggiungono anche i 2 μ: non credo però che il loro volume sia in rapporto col volume della fibra, giacchè si vedono spesso fibre anche non molto larghe (6-7 μ) contenere filamenti relativamente grossi (1,5 μ).

Non è raro il caso che, durante il suo decorso nell'interno della fibra, il filamento dia qualche ramificazione la quale di solito è più sottile del filamento che le dà origine, ed assume sempre, appena staccatasi, un decorso parallelo al filamento principale, mantenendosi ad una distanza più o meno grande da questo (fig. 1, e 6 A). Tali ramificazioni si possono seguire per un tratto più o meno lungo nella fibra, poi a poco a poco si assottigliano e finiscono per scomparire, oppure, in altri

casi, dopo un decorso non molto lungo, tornano ad unirsi al filamento principale dal quale si sono originate e questo allora appare, per certi tratti, sdoppiato.

In corrispondenza delle estremità assottigliate della fibra, il filamento termina con un leggero ingrossamento che occupa tutto lo spessore della fibra e che, per così dire, ne costituisce da sola la estremità. Detto ingrossamento può avere forma varia: ora è una vera capocchia quasi sferica, più spesso si presenta alquanto allungato a mo' di piccolo fuso, altra volta ha forma di pera, colla estremità più sottile rivolta verso il corpo della fibra (fig. 5). In ogni caso l'aspetto di quest'ingrossamento è sempre omogeneo. Quando i filamenti nell'interno della fibra sono in numero di 2 o di 3, l'ingrossamento all'estremità della fibra può presentarsi anche sdoppiato (figura 5 *a*), ma questa non è disposizione costante, giacchè spesso si vedono in una fibra due ed anche tre filamenti terminare in un ingrossamento unico (fig. 5 *e*).

Nel loro decorso dentro la fibra, il filamento od i filamenti passano in grande vicinanza dei nuclei ma senza mai contrarre rapporti di sorta con questi.

Che il filamento sia veramente situato ***nell'interno*** della fibra e non semplicemente a questo addossato, credo che non si possa mettere in dubbio. Basta, a prova di ciò, l'esame di una sezione trasversa della parete ovarica di ***Asc. Lumb.*** (figura 4) nella quale si può scorgere, immersa nella sostanza protoplasmatica di ciascuna fibra, la sezione ottica del filamento in essa decorrente: ma una prova anche più convincente noi possiamo avere quando, dilacerando cogli aghi un pezzetto della parete di ovaio o di testicolo, si cerchi di staccare le fibre dalla membrana di sostegno (il che riesce facilmente) od anche di romperle per brevi tratti. Allora, nelle fibre spostate e qua e là rotte, si può vedere con tutta facilità il filamento uscire dai monconi di fibra: molti pezzetti di questa sono tenuti ancora insieme semplicemente dalla continuità del filamento: spesso questo lo si può scorgere isolato, fuori della fibra, anche per lunghi tratti, ed allora si presenta come una formazione ben individualizzata, rigida, avente i suoi soliti caratteri: omogeneità di aspetto ed uniformità di

diametro (fig. 3). Di solito, quando sono isolati dalla fibra, i filamenti si presentano alquanto attorcigliati, quasi a ricordare l'aspetto dei crini di cavallo.

Ma ciò che maggiormente colpisce chi osserva questi filamenti endocellulari, si è il loro decorso. Quando si osserva un pezzetto di qualche millimetro di lato di tubo ovarico di *Asc. Lumb.*, accuratamente disteso, allora è facile vedere che il filamento in parola non presenta, in tutte le fibre, lo stesso andamento: mentre in alcune ha decorso nettamente rettilineo, in altre invece ha uno spiccatissimo decorso a zig-zag. Una semplice occhiata alle due figure 1 e 2, dà un'idea chiarissima del diverso modo di presentarsi del filamento nel suo decorso. E' degno di nota il fatto che, dove il filamento decorre a zig-zag, le volute ch'esso forma sono di solito molto regolari e, quando più filamenti decorrono in una stessa fibra, le volute dei singoli filamenti si formano per lo più al medesimo livello.

Corrispondentemente a questo diverso modo di comportarsi del filamento nel suo decorso dentro la fibra, non è difficile scorgere un'aspetto diverso della sostanza protoplasmatica propria della fibra stessa. Già dissi che questa ha struttura fibrillare, che si può facilmente mettere in chiaro coi metodi comuni e che appare spiccatissima dopo il trattamento coll'ematossilina ferrica. Dove il filamento centrale ha decorso perfettamente rettilineo, anche le fibrille del protoplasma hanno andamento rettilineo e sembrano per così dire stirate in direzione della lunghezza (fig. 6 A); dove invece il filamento centrale ha decorso a zig-zag, anche le fibrille del protoplasma presentano un manifesto andamento serpentino ed i contorni della fibra appaiono come dentellati (fig. 6 B).

E' necessario aggiungere che le fibre con filamento a decorso diverso, rettilineo o a zig-zag, non si presentano nelle varie porzioni del tubo ovarico o spermatico singolarmente frammiste le une alle altre, ma di solito avviene che si incontrino delle aree ed anche dei veri tratti dello stesso tubo, nei quali tutte le fibre hanno filamento a decorso rettilineo ed altre aree o porzioni nelle quali in tutte le fibre il filamento decorre invece a zig-zag.

Per quanto riguarda la struttura di questo filamento endocellulare, ben poco posso dire: il metodo di Heidenhain lo colora in modo uniforme, nè lascia scorgere in esso il minimo accenno alla presenza di filamenti più sottili disposti in fascio o a qualche disposizione interna che possa far pensare anche lontanamente ad una striatura trasversale, od alla presenza di granuli in serie. Nei pochi casi in cui, in qualche fibra, è interrotta per breve tratto la colorazione del filamento o la colorazione stessa si presenta meno intensa, il filamento appare allora a doppio contorno e si potrebbe credere che esso abbia forma di un tubicino. A fresco, nelle rare fibrille in cui esso è ben visibile, si presenta chiaro, trasparente e molto più rifrangente della sostanza propria della fibra che lo avvolge: esaminato a luce polarizzata, non lasciò però scorgere alcun accenno a birifrangenza.

Devo finalmente ricordare che il filamento endocellulare non si trova per tutta la lunghezza del tubo ovarico, ma solo per circa i suoi $^3/_4$ dirò così distali e manca invece nel primo quarto iniziale. Così in un esemplare di *Asc. Lumb.* ♀ della lunghezza di cm. 20, nel quale il tubo ovarico lungo mm. 112 venne esaminato in pezzetti alla distanza di 10 mm. l'uno dall'altro, il filamento endocellulare non incominciò a mostrarsi che a 25 mm. circa dall'estremità cieca del tubo, in breve apparve costante in tutte le fibre e tale si mantenne sino a circa 3-4 mm. dal punto di congiunzione colla tuba, cioè sino al punto in cui le fibre stanno disposte parallele le une alle altre: nell'ultimo tratto, lungo circa 3-4 mm., che precede immediatamente l'inizio dell'ovidotto, il tubo ovarico restringe ad un tratto il suo diametro per attaccarsi all'ovidotto che lo abbraccia per così dire come in un cercine e ne viene di conseguenza che, in questa ultima porzione, le fibre devono perdere alquanto della loro regolare disposizione per convergere tutte verso il cercine della tuba: in quest'ultima porzione le fibre si presentano molto più corte, più larghe, più tozze e mi parvero sempre prive di filamento centrale.

Quanto ho detto finora del filamento endocellulare messo in evidenza dall'ematossilina ferrica si riferisce essenzial-

mente alle cellule dell'ovaio dell'*Asc. Lumb.*, ma le medesime disposizioni esistono eziandio nel testicolo dello stesso *Asc. Lumb.* e nel testicolo e nell'ovaio dell'*Asc. Meg.* Mi affretto però subito ad aggiungere che, in quest'ultima specie, la particolarità di struttura sopradescritta è molto meno chiaramente dimostrabile che non nell'*Asc. Lumb.* Come ho già detto, il diametro trasverso delle fibre epiteliali dell'*Asc. Meg.* è minore che nell'*Asc. Lumb.* e quindi il filamento centrale appare in quello molto più sottile e delicato che non in questo. Di più nell'*Asc. Meg.* il filamento si colora con molta maggior difficoltà: si direbbe che esso non è capace di fissare così stabilmente come nell'*Asc. Lumb.* la sostanza colorante. tantochè nella successiva decolorazione non resiste all'azione dell'allume ferrico. Per quanti tentativi io abbia fatto variando il periodo di durata d'azione del mordente, del colorante e del decolorante, non riuscii mai ad ottenere dei preparati nei quali il filamento endocellulare si presentasse così nettamente differenziato come nell'*Asc. Lumb.* e, solo nei preparati poco decolorati, lo si può intravedere nella fibra epiteliale ancora intensamente colorata in bleu-scuro. Del resto, a parte il volume minore, esso presenta nell'*Asc. Meg.* gli stessi caratteri sopradescritti.

Nelle fibre epiteliali del testicolo dell'*Asc. Lumb.* il filamento si presenta un po' meno costante e con caratteri un po' meno fissi che nelle corrispondenti fibre dell'ovaio. Solo in pochi elementi il filamento è unico, robusto, a decorso rettilineo od a zig-zag: più spesso sono parecchi filamenti sottili, rigidi, a contorni regolari, che decorrono parallelamente l'uno all'altro lungo tutta la fibra e, dove questa è rotta, si scorgono anche qui i sottili filamenti sporgere dalla fibra come formazioni rigide e ben individualizzate (fig. 7). — Si osserva inoltre che l'aspetto della sostanza propria della fibra assume in questi elementi del testicolo un aspetto che parla a maggior favore di una struttura alveolare che non di una struttura fibrillare.

*
* *

Dopo aver messo in chiaro l'esistenza costante di uno e talora di più filamenti grossi e ben differenziati, a caratteri così fissi e ben determinati, nell'interno delle fibre epiteliali che tappezzano il tubo ovarico e spermatico degli ascaridi, è naturale che ci domandiamo quale può essere la natura di una tale particolare formazione endocellulare e che si cerchi di stabilire se eventualmente questa stessa formazione è legata ad una speciale funzione della cellula nella quale sta contenuta.

Il decorso a zig-zag così manifesto in molte fibre potrebbe sino ad un certo punto far nascere la supposizione che si tratti di una formazione di natura elastica, ma ogni dubbio a questo proposito vien tolto quando si applichino le colorazioni ed i metodi speciali suggeriti per la ricerca delle fibre elastiche. I numerosi tentativi da me fatti coll'Orceina, colla fuxina speciale di Weigert, col nitrato d'argento, ecc., ecc., non hanno mai messo in evidenza il minimo accenno al filamento endocellulare sopradescritto.

Taluni fatti porterebbero invece a ritenere che si tratti qui di un filamento di natura contrattile. E prima di tutto lo stesso decorso a zig-zag in alcune fibre e perfettamente rettilineo in altre, induce a credere che le fibre stesse si trovino in un caso e nell'altro in due diversi stadii di funzione. In favore di ciò parlano eziandio e il differente aspetto della sostanza protoplasmatica di natura fibrillare che circonda il filamento centrale e la stessa forma della fibra epiteliale, diversa a seconda del decorso rettilineo o a zig-zag del filamento (figura 6, A e B). Ed ancora si può invocare la grande affinità che il filamento centrale presenta per la ematossilina ferrica.

Naturalmente questi non sono se non argomenti indiretti in favore della natura contrattile del filamento, e non tali per se stessi da togliere ogni dubbio in proposito: riconosco anzi che, se si ammette, come vogliono molti Autori [e ricordo qui

soltanto Engelmann (1), Apàthy (2), Heidenhain (3)], la doppia rifrangenza come proprietà caratteristica della sostanza contrattile, il non aver riscontrato tale proprietà nel filamento da me descritto, può rendere anche meno accettabile l'ipotesi sovraesposta.

Ad ogni modo però un fatto appare chiaro ed assolutamente fuor di dubbio ed è la facoltà insita in questi elementi epiteliali di modificare la propria forma per modo che talora si presentano a margini regolari, con filamento interno rettilineo, colla sostanza fibrillare propria perfettamente distesa. come striata (fig. 6, A); altre volte invece appaiono a margini dentellati, con filamento interno a zig-zag e colla sostanza fibrillare propria disposta anch'essa a volute attorno allo stesso filamento centrale (fig. 6, B). Stante la enorme lunghezza delle fibre, non mi è stato possibile determinare le variazioni che certamente si debbono verificare nel diametro longitudinale della fibra stessa, cioè l'allungamento e l'accorciamento di essa in rapporto al decorso rettilineo o a zig-zag del filamento centrale; per quanto si riferisce al diametro trasverso, posso affermare che nel primo caso esso è alquanto minore che non nel secondo caso. Cercai di stabilire se a questa diminuzione nel diametro trasverso di tutta la fibra corrispondesse anche una diminuzione nel diametro del filamento centrale, ma la grande sottigliezza del filamento stesso e le leggiere differenze di volume che esso presenta di norma nelle varie fibre, non mi permisero di concludere nulla di preciso a questo riguardo.

Evidentemente, ripeto, qui ci troviamo di fronte ad un elemento in due diversi stadii della sua funzionalità; ma se è

---

(1) Engelmann Th., *Contractilität u. Doppelbrechung*. Pfluger's Arch., Bd. XI, 1875, S. 460.

(2) Apàthy S., *Ueber die Muskelfasern von Ascaris nebst Bemerkungen über die von Lumbricus und Hirudo*. Zeitschrift. f. wiss. Mikroskopie, Bd. X, 1893.

(3) Heidenhain M., *Struktur der kontraktilen Materie u. Histologie d. glatten Muskelgewebes und Struktur d. glatten Muskelzelle*. Ergebnisse d. Anat. u. Entwickelung. von Merkel u. Bonnet, Bd. X, S. 188.

facile la constatazione di questo fatto, non è altrettanto facile, io credo, stabilire quale dei due aspetti della fibra corrisponda allo stato di riposo e quale allo stato di contrazione ed anche meno facile poi determinare il meccanismo col quale si compie il mutamento di forma, cioè l'allungamento e l'accorciamento della fibra. La risoluzione di questi problemi avrebbe potuto esser tentata con qualche probabilità di riuscita solo qualora fosse stato possibile un minuto esame del filamento a fresco ed allo stato vivente od in presenza di talune di quelle sostanze che agiscono sicuramente ed in modo determinato sulla contrazione muscolare; ma difficoltà tecniche gravi che non riuscii a superare resero vano ogni mio tentativo in questo senso. D'altra parte le nostre conoscenze sul modo col quale avviene la contrazione nelle fibrille contrattili, principalmente nelle fibre muscolari liscie, sono troppo scarse per cercare in esse qualche dato che possa, per analogia, illuminarci sul modo di comportarsi del filamento centrale e delle fibrille proprie del protoplasma della fibra epiteliale durante il mutamento di forma di questa e sulla parte che allo stesso mutamento di forma possono eventualmente prendere il filamento centrale e le fibrille proprie del protoplasma della fibra.

Voglio piuttosto quì ricordare che la presenza di fibre di natura contrattile nell'interno di cellule epiteliali, non è, fra gli animali inferiori, caso tanto raro. Tutti conosciamo le cosidette cellule mio-epiteliali dell'ectoderma dei celenterati: fra queste sono ormai diventate classiche quelle dell'Hydra, alla base delle quali si è sviluppata una vera fibra muscolare che, contraendosi, determina l'accorciamento dell'animale. Questa fibrilla decorre come una robusta fibra liscia e si colora intensamente coll'ematossilina ferrica (1).

Recentemente poi, nell'epitelio cilindrico a ciglia vibratili che riveste la tasca faringea dorsale del Lombricus, la signora Wera Polozow (2) descrisse una disposizione che, per certi

(1) Schneider C. K., *Lehrbuch d. vergleich. Histologie d. Thiere.* Jena, Fischer, 1902, S. 19 e 574.

(2) Wera Polozow, *Ueber contraktile Fasern in einer Flimmerepithelart und ihre functionelle Bedeutung.* Arch. f. mikr. Anat. Bd. 63, Heft. II, 1904, S. 365.

riguardi, ricorda quanto io sopra ho riferito intorno al tubo ovarico e spermatico. La porzione di tasca faringea provveduta di parete muscolare è rivestita da un epitelio cigliato, nelle cui cellule cilindriche molto alte e strette l'ematossilina ferrica mette in chiaro l'esistenza di fibrille, delicatissime verso il margine libero dell'epitelio ed alquanto più robuste verso la parte profonda, che si estendono da una estremità all'altra della cellula, ed hanno un manifesto andamento serpentino; fra cellula e cellula, e principalmente verso la superficie libera dell'epitelio, stanno accumulati dei piccoli ammassi di muco, in forma di mazze o pestelli, secreto da certe ghiandole mucose disposte nella porzione più esterna dello strato muscolare. Tale aspetto presenta l'epitelio quando è allo stato di riposo, cioè quando viene esportato e fissato mentre l'animale è narcotizzato con vapori d'alcool al 50 0/0; che se invece lo stesso epitelio viene esportato e fissato ad animale completamente sveglio, cioè mentre le contrazioni dell'apparato muscolare sono molto attive, allora l'aspetto dell'epitelio è diverso. Le cellule si presentano molto aumentate in altezza (di circa 1/2): i nuclei anch'essi si sono molto allungati, le fibrille contenute nelle cellule hanno manifesto andamento rettilineo e larghi spazi sono compresi fra cellula e cellula: il muco accumulato prima fra le cellule epiteliali si è versato nella cavità della tasca.

Conclude l'Autrice, in base a molte considerazioni ed a molti dati di fatto che io qui non posso riferire, che le fibrille contenute nelle cellule epiteliali sono di natura contrattile e che colla loro contrazione inducono nell'epitelio delle modificazioni di forma tali da determinare alla loro volta la espulsione, nella cavità della tasca, degli ammassi di muco raccoltisi fra le cellule dell'epitelio.

Non avendo io potuto, come dissi, eseguire osservazioni sull'epitelio del tubo ovarico e spermatico fissato in stadii diversi e ben determinati della sua funzione, nè sul modo di comportarsi del filamento endocellulare di fronte a sostanze aventi azione ben fissa e conosciuta sui fenomeni della contrazione, è chiaro che le mie conclusioni sulla natura contrattile di esso filamento non possono essere pienamente sicure

e devono esser messe avanti soltanto in linea di probabilità. L'argomento precipuo che potrebbe elevarsi contro questa conclusione, è quello che si riferisce alla non constatata birifrangenza; ma a questo proposito non è inutile ricordare le circostanze speciali e non tutte favorevoli in cui deve compiersi questo esame: la grande sottigliezza del filamento, la necessità di dover ricorrere a fortissimi ingrandimenti per poterlo scorgere, per brevi tratti, a fresco e non colorato, la presenza della sostanza protoplasmatica fibrillare della fibra che avvolge tutto il filamento, ed ancora la necessità di non rendere molto trasparente il preparato, non sono tutte circostanze che contribuiscano a lasciar scorgere chiaramente eventuali leggiere traccie di birifrangenza.

Per quanto poi si riferisce al significato funzionale che certamente deve avere la sopradescritta modificazione di forma delle cellule epiteliali che tappezzano il tubo ovarico e spermatico degli ascaridi, credo che non possa esser motivo di dubbio l'affermare che detta modificazione di forma dev'essere in rapporto collo spostamento progressivo degli ovogonii e degli spermatogonii, i quali, originatisi nella parte più alta dell'ovaio e del testicolo, nella cosidetta *zona di formazione* (*Keimzone*-Hertwig), devono in seguito attraversare la *zona di accrescimento* (*Wachsthumszone*-Hertwig), per giungere finalmente nella *zona di maturazione* (*Reifzone*-Hertwig), dove subiscono quei processi caratteristici che li rendono atti alla fecondazione.

In seguito alla continua formazione, nella parte alta dell'ovaio e del testicolo, di ovogonii e di spermatogonii, ed al continuo passaggio di questi dalla zona di formazione alla zona di accrescimento, resta formata in quest'ultima zona una lunga colonna di cellule, tutte attaccate, com'è noto, ad un rafe centrale, la quale colonna si sposta continuamente verso l'estremità distale della stessa zona, dove le cellule, staccatesi dal rafe, cadono libere o nella tuba o nel vas deferens (zona di maturazione). Si comprende quindi facilmente quale può essere l'azione delle pareti contrattili del tubo ovarico o spermatico, per tutta la lunghezza della zona di accresci-

mento, sul progressivo, lento, continuo spostamento in avanti di tutta quella enorme colonna di cellule: le fibre epiteliali che non sono a diretto contatto l'una dell'altra, ma immerse, come dimostrò Van Beneden, in una sostanza granulosa, e che non sono, come vedemmo, troppo intimamente applicate alla membrana di sostegno, possono facilmente modificare la loro forma, cioè si allungano e si accorciano, si allargano e si restringono *forse* per la natura contrattile del filamento centrale, ed in questo modo inducono in tutte le pareti del tubo dei movimenti pei quali lo stesso tubo scorre, per così dire, sulla colonna cellulare in esso contenuta, spingendola in avanti.

Dato questo funzionamento della parete del tubo in tutta la zona di accrescimento, resta anche spiegata la mancanza del filamento centrale nelle fibre di quella primissima porzione del tubo che corrisponde alla zona di formazione. Qui la stessa attività formatrice delle cellule, cioè le continue cariocinesi susseguentisi l'una all'altra, bastano a spingere in avanti gli elementi neoformati, senza l'aiuto delle contrazioni delle pareti del tubo.

Spiegazione delle figure

Fig. 1. — Pezzo di parete del tubo ovarico di *Asc. Lumb.* — il filamento nell'interno delle fibre epiteliali ha decorso perfettamente rettilineo. — Koritska Obb. 6*, Oc. 3.

Fig. 2. — Pezzo di parete dello stesso *Asc. Lumb.* — il filamento ha invece manifesto decorso a zig-zag. — Koritska Obb. 6*, Oc. 3.

Fig. 3. — Pezzo di parete di *Asc. Lumb.* — Alcune fibre epiteliali sono staccate dalla membranella di sostegno: dall'estremità rotta delle fibre esce il filamento centrale. - Koritska Obb. 6*, Oc. 3.

Fig. 4. — Sezione trasversa tubo ovarico di *Asc. Lumb.* — Obb. Koritska apocrom. 2 mm. Ap. 1.30. Oc. comp. n. 6.

Fig. 5. — Diversi modi di comportarsi del filamento endocellulare alla estremità della fibra epiteliale. - Obb. apocr. Zeiss 2.0 mm. Ap 1.40. — Oc. comp. 4.

Fig. 6. — Diverso aspetto che assume la sostanza fibrillare propria della fibra epiteliale a filamento con decorso rettilineo (*A*) o con decorso a zig-zag (*B*). — *Asc. Lumb.* — Obb. apocr. Koristka 2 mm. Ap. 1.30. Oc. comp. 6.

Fig. 7. — Fibre epiteliali del tubo spermatico di *Asc. Lumb.* Obb. apocr. Zeiss 2.0 mm. Ap. 1.40. Oc. comp. 6.



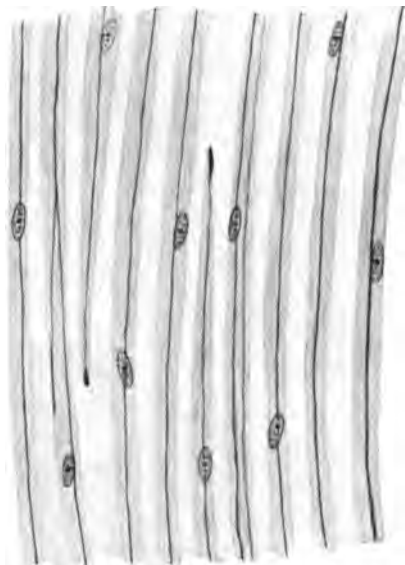


Fig. 1

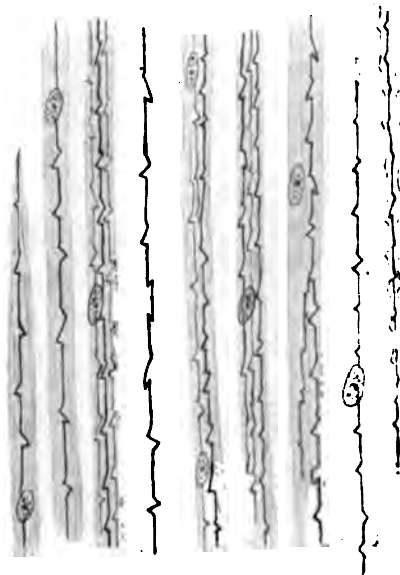


Fig. 2



Fig. 5

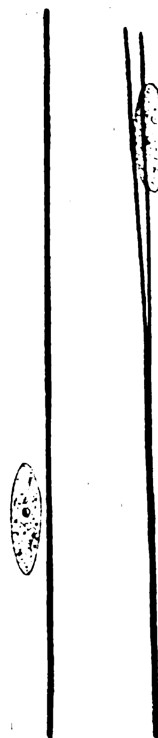


Fig. 6 A

dis.

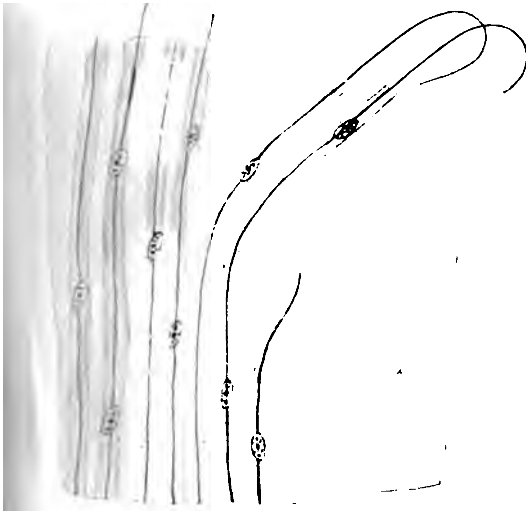


Fig. 3

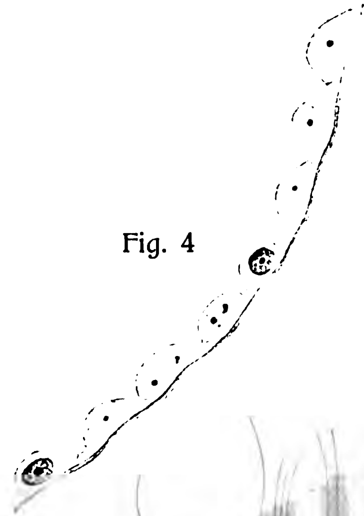


Fig. 4

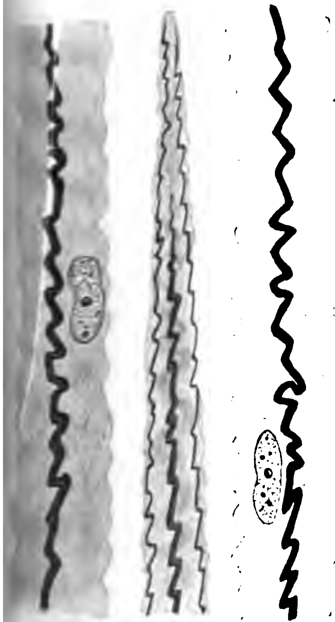


Fig. 6 B

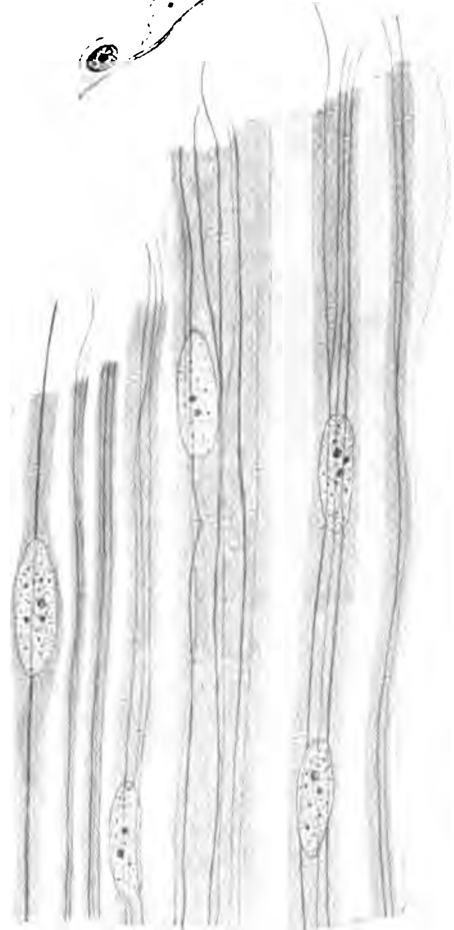


Fig. 7

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 22.

Dottor **Vitige TIRELLI**
(*Medico primario nel Manicomio, libero docente di Medicina Legale nella Regia Università di Torino*)

SULLA DISINFETTABILITÀ DELLA PELLE UMANA NORMALE

(Tav. XIII e XIV e 1 fig. nel testo)

Il problema della disinfettabilità della pelle umana è oggi *sub judice* quasi come venti anni fa, quando esso fu posto.

I numerosi lavori, in vario senso, di dermatologi, igienisti, chirurghi, ostetrici e ginecologi sembrano autorizzare, per ora, la conclusione che la disinfezione completa della pelle, in genere, è impossibile, od almeno mal sicura; perchè, anche colle migliori risorse della moderna antisepsi, non si può influire efficacemente sullo spazio sottoungueale, sui dotti escretori delle glandole sudoripare, sui follicoli dei peli e sui recessi più profondi delle eventuali ferite epidermiche, dove si annidano germi innocui e patogeni, ospiti normali della pelle umana.

La storia dell'argomento si riassume in 3 periodi:

1° Quello dell'esame batterioscopico diretto delle appendici, delle secrezioni e delle parti labili della pelle;

2° Quello dell'esame batteriologico degli strati superficiali, cornei;

3° Quello dell'esame batteriologico delle parti profonde della pelle e loro annessi.

Il primo periodo, che può dirsi preparatorio, è illustrato dai nomi di Martin, Vogt, Haller, Rabenhorst, Malassez, Hofmann, Cohn, Bergmann, Rosenbach, Eberth e Biz-

zozero. Sebbene esso abbia ormai solo importanza storica, pure deve essere ricordato, perchè servì a stabilire il fatto della presenza costante di batteri sulla pelle umana alterata e normale, dimostrabili batterioscopicamente sui peli strappati, sulle squame cornee cadenti o avulse, e sulle gocce di sudore gementi in superficie. Dimostrò inoltre la ragione di lor facile crescimento su quel terreno ricco di materiali morti, macerati da opportune condizioni di temperatura e di umidità, nonchè le vie per cui possono i germi della superficie farsi profondi. In questo senso gli Autori che ho citato hanno preparato la via agli studiosi che seguirono.

La questione della disinfettabilità della pelle è più recente. Essa nacque e crebbe colla batteriologia; e fu dapprima limitata allo studio degli strati cornei, i quali furono esplorati, prima o dopo la disinfezione, in tutto l'ambito cutaneo da Bordoni-Uffreduzzi, Balzer e Dubreuil, Maggiora, Petruscky, Binaghi, Mugnai, Poten, Calvello, Landsberg, H. A. Kelly, Sarwey e da altri ancora.

Questi Autori raschiarono la superficie della cute con strumenti vari, sterilizzati, e le sostanze raccolte seminarono sui comuni mezzi nutritivi. Dalle colture isolarono blastomiceti, ifomiceti e schizomiceti non sempre innocenti. Contemporaneamente, e con gli stessi metodi, fu esplorato lo spazio subungueale raschiando con bisturi (Poten, Fürbringer, T. Roux, H. Reynès e Landsberg).

Markow, perfezionando un metodo di Nikolsky e di Tckoudnowsky, inteso alla valutazione quantitativa dei microrganismi della pelle umana, lava con successivi batuffoli di cotone asettico una data superficie di pelle delimitata da una lamina metallica sterilizzata e forata al centro, poi getta i batuffoli, così inquinati, in tanti cm.^{3} di acqua bollita, quanti sono i cm.^{2} di pelle esplorata e tenta di determinare il numero dei germi per ogni cm.^{2} con colture da quella soluzione batterica quasi titolata, convenientemente diluita.

Infine Haegler esplora gli strati profondi del corneo, strisciando con filo di seta sterile, sulla palma, sul dorso, nello spazio interdigitale e sottoungueale della mano disinfettata,

poi taglia in due il filo e ciascuna metà coltiva, quale in brodo e quale in agar.

Derivò da questa prima serie di ricerche, che, mentre la disinfezione dello spazio sottoungueale è da ritenersi quasi impossibile, malgrado i metodi dell'alcool di Fürbringer, è invece da riconoscersi la possibilità di frequenti risultati positivi per quanto riguarda la superficie della pelle in genere, e specialmente di quelle parti di essa che sono meno soggette a traumi e scarse di peli.

Epperò, dimostrato questo fatto, si volle spiegarne la incostanza relativa colla esistenza normale, entro gli annessi cutanei, peli e glandole, e negli strati epidermici profondi di germi fatti superficiali, rispettivamente, dalle contrazioni muscolari e dalla corrente secretoria del sudore. La cosa parve, un tempo, tanto sicura, da far proporre a Menge la verniciatura delle mani con xilolo-paraffina e a Doderlin, Remlinger, Mikulicz, Opitz e ad altri l'uso di guanti di filo o di gomma, per difendere il campo operatorio dalle offese per le mani del ginecologo o del chirurgo.

In verità, però, questo fatto fu piuttosto presunto che dimostrato. Kummel, Forster, Blagoweschtschenki, Poten e Landsberg conclusero in quel senso, perchè, avendo immerso la mano o il dito, prima disinfettati, in brodo comune o in gelatina, notarono ugualmente sviluppo di germi su quei mezzi nutritivi; Heinrich Fritsch si accosta agli Autori citati pel fatto che una mano dimostrata sterile, può non essere più tale dopo 15 minuti; Bumm, per l'infettarsi delle medicature ginecologiche chiuse; Maylard, per l'aumento di germi sulla pelle dopo l'immollamento della mano in acqua caldissima; Binaghi, per osservazioni simili fatte dopo il bagno caldo, dopo forti sudate sperimentali e dopo sforzi muscolari; Roth, Schimmelbusch, Geppert, Kronig, Franz Boll, Witkowski, Reiniche, Leedham Green, Opitz e Blumberg per la possibilità, dimostrata batterioscopicamente e sperimentalmente, sull'uomo moribondo o cadavere e sugli animali, di una compenetrazione batterica profonda dei follicoli piliferi o dell'insorgenza di infezioni localizzate o generali se si freghi sulla pelle con colture di germi speci-

fici, i quali non possano poi essere raggiunti, a tanta profondità, dai disinfettanti.

Queste esperienze servono invece a dimostrare quanto si debba essere cauti nel giudicare della disinfettabilità degli strati superficiali dell'epidermide; o, tutt'al più, come si possa con pratiche più o meno violente infettare profondamente i follicoli dei peli e le ferite della cute; ma non bastano a provare che altrettanto debba succedere pei peli, nelle condizioni normali, e, tanto meno, per le glandole sudoripare.

Chè, anzi, le stesse diligenti ricerche di Mohaupt, dirette alla dimostrazione di germi nelle glandole sudoripare, mediante coltura del sudore, fatto scaturire ad intervalli sulla pelle disinfettata, e, frattanto, coperta da medicatura sterile, non sono probative. Certo non si nega ingegnosità, e forse utilità, ai vari artifizî usati da quell'Autore allo scopo di provocare la diaforesi asettica, massime quando sceglie ad esperimento la pianta del piede, ricca solo di glandole sudoripare; però essi non sono sufficienti ad eliminare il dubbio che i germi coltivati dopo le prime sudate sterili derivino piuttosto dallo sviluppo sopravvenuto dei germi residui sulla superficie cutanea, macerata dal sudore e da temperatura conveniente, o siano fuoriusciti dai follicoli dei peli, se si consideri che l'unica esperienza probativa, l'ultima della serie, fu praticata sulla pelle dell'avambraccio.

In conclusione: la sola prova sicura della esistenza normale di germi nelle glandole sudoripare, cioè la loro dimostrazione batterioscopica diretta non fu raggiunta. Chè anzi essa fallì addirittura a Schimmelbusch, poi a Rielander, quando trattò la pelle in massa colle sostanze coloranti ad ad affinità elettiva pei batteri, e riuscì insufficiente ad Haegler, il quale solo in via d'eccezione vide nelle sezioni colorate col metodo di Gram rari cocchi penetrati fino al 2° e 3° giro spirale del dotto escretore. Lo stesso Rielander, in condizioni affatto artificiose d'esperimento e in mezzo alla generale compenetrazione della pelle per liquidi speciali fatti opportunamente precipitare dovunque sotto forma di solfato di Hg. e di Pb., vide indenni le glandole sudoripare da ogni ingombro granulare.

Accenno infine, per dovere di esattezza, agli studi di Landsberg, di Farina, di Troller, di Schumacher, di Lauenstein e di Samter, diretti alla dimostrazione dei germi profondi della cute mediante coltura in massa di pezzi di pelle in brodo, in gelatina, o nell'agar. Questo metodo, il quale presenta il vantaggio reale di meglio palesare i germi a mezzo del loro sviluppo in colonie, risultò disadatto alla prova microscopica a cagione delle facili diffusioni dei germi a parti lontane, e, talora, fino al connettivo sottocutaneo, ond'esso condusse solo a conclusioni negative o contradditorie.

* * *

Non credo necessario interessarmi ai risultati ottenuti fregando sulla pelle con colture di batteri o con sostanze inorganiche finamente corpuscolari, perchè artificiosi e non rispondenti ad occorrenze pratiche, se non siano forse frizioni terapeutiche o professionali di cui non mi occupo per ora.

Così i metodi tecnici usati dai vari Autori per lo studio delle condizioni batteriologiche normali della pelle umana intatta e della disinfettabilità della medesima si compendiano: nel raschiamento, per quanto concerne gli strati cornei e lo spazio subungueale; nell'esame batteriologico diretto, nella coltura in massa di pezzi di pelle intera e nell'esame batteriologico del sudore spremuto sperimentalmente sulla superficie della pelle disinfettata, per la ricerca degli strati profondi dell'epidermide e degli annessi cutanei.

Senza dubbio, ciascuno di questi metodi di esame offre qualche elemento utilizzabile per una più esatta ricerca; però nessuno di essi risponde interamente allo scopo, perchè insufficiente, o incompleto o inesatto. Insufficiente è l'esame batterioscopico diretto a disvelare microrganismi isolati, entro tessuti difficilmente decolorabili e provvisti di granulazioni di eleidina; incompleto il raschiamento che esplora solo le parti più superficiali della pelle e serve tutt'al più ad una diagnosi batteriologica qualitativa; inesatti i rimanenti, perchè, da una parte, la coltura di pezzi di pelle intera favorisce ogni sorta di sconfinamenti e di diffusioni di germi dalle sedi di ori-

gine e, dall'altra, l'esame del sudore raccolto sulla superficie della pelle, sia pure disinfettata, non garantisce dal pericolo di coltivare i germi del corneo, superstiti alla disinfezione, invece dei batteri degli annessi cutanei, fatti superficiali.

Da queste considerazioni discende che solo quel metodo potrà dirsi completo ed efficace il quale permetta di sorprendere i germi della pelle sviluppati *in situ*, o senza sconfinamenti notevoli; li faccia dimostrabili con facilità e sicurezza, differenziandoli nettamente dagli oggetti circostanti e ne conservi le proprietà biologiche, in modo da permettere saggi di essi, diretti alla identificazione loro e a dimostrarne la eventuale patogenia.

A questi scopi mi pare risponda un metodo suggeritomi dal prof. Morpurgo, nel luglio 1902 e che consiste « nel coltivare separatamente in agar denso, le sezioni in serie, orizzontali e verticali, tratte da pelle viva, o di cadavere fresco, indurita, pel taglio, col congelamento ».

Senza pretendere a precisione matematica, questo metodo rappresenta, senza dubbio, un progresso notevole su quelli prima d'ora usati, perchè risponde ai desiderati esposti e riduce gli errori della possibile diffusione di germi allo spessore di una sezione.

Senonchè troppe applicazioni allo studio del problema che mi interessa questo metodo consente, perchè io non sentissi la necessità di limitarne la trattazione entro confini ben definiti, onde evitare di far opera praticamente inefficace.

Il problema delle condizioni batteriologiche della pelle umana varia anzitutto, a seconda che tratti della mano del chirurgo, o del campo operativo. E, in questo caso, varia secondo i diversi territori cutanei: se pelosi o meno, scoperti o difesi da panni; secondo la professione, in quanto esponga a pressioni, a massaggi, a contatti comunque infettanti o irritanti, o lesivi della integrità della cute; varia nei malati di ospedale o d'ambulatorio, in rapporto colla degenza più o meno prolungata in letto e, in genere, colle condizioni igieniche dei comuni integumenti; varia per malattie locali della pelle, o generali dell'organismo che ne alterino i normali poteri di difesa e quindi la permeabilità — diabete, malattie

esaurienti e simili —; varia, in fine, secondo il metodo più o meno efficace, di disinfezione, la specie della medicatura, se chiusa o meno, impermeabile o no, e secondo i vari rapporti della superficie cutanea coll'ambiente.

Perciò io mi sono limitato, per ora, ad indagare sulla batteriologia della pelle dei malati d'ospedale in genere, e, in modo particolare, degli alienati di mente, scegliendo quelle regioni cutanee le quali, per non essere troppo provviste di peli, nè soggette a pessime condizioni igieniche, o a traumi o a pressioni abituali, possono, fino ad un certo punto, stare a rappresentare le condizioni più comuni che si offrono, rispettivamente, al medico d'ospedale, o al chirurgo nella pratica giornaliera. Tali furono: la pelle della fronte e della mammella, come tipo di pelle scoperta e coperta sprovvista di peli; il dorso del carpo e l'inguine, quali parti non troppo pelose e, rispettivamente, nelle condizioni su enunciate in rapporto all'ambiente.

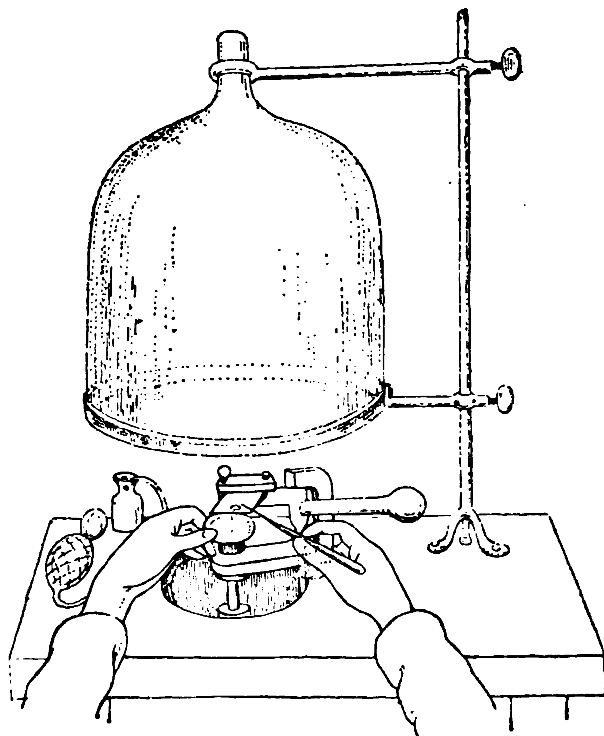
Esposta per sommi capi, la tecnica adoperata è la seguente:
Si isola dal cadavere freschissimo o dal vivo un quadrato di pelle di qualche centimetro di lato con una incisione continua; poi lo si stacca dai suoi rapporti profondi, incidendo con forbici curve, e lo si posa su di un disco di legno duro, entro capsula di Petri, colla superficie cutanea volta in su.

Da esso si ritaglia un quadratino di 1 $cm.^2$ circa, con quattro colpi secchi, vibrati ciascuno con speciale scalpello di quasi 3 cm. di filo, e diretti dalla superficie cutanea a quella epidermica. Colla stessa tecnica, e con altri scalpelli, si ritaglia un pezzetto di pelle, contiguo al primo, da sezionarsi verticalmente, mentre l'altro si taglierà in direzione parallela alla superficie della pelle.

Amendue si conservano in ambiente sterile, mentre si disinfetta meccanicamente e chimicamente la piattaforma del microtomo congelatore, tipo Jung, prediposto come nella figura e protetto contro l'ambiente da un'ampia campana di vetro. Allora si attacca il pezzo di pelle sulla piattaforma con gomma densa sterilizzata, orientandolo colla superficie cutanea in alto per la sezione orizzontale, e di taglio per quella verticale: e, mentre un assistente polverizza etere nella camera

da congelazione, si preme il pezzo con ispatola ben piana perchè il pezzo possa poi presentare al filo della lama una superficie di taglio possibilmente parallela alla piattaforma.

In seguito, colle dita calzate da guanti di filo sterili, si monta la lama nella morsa, introducendola dalla parte posteriore, e



traendola da quella anteriore, per non inquinare successivamente il filo della nuova lama; giacchè si dovrà cambiare coltello dopo ogni paio di tagli, massime quando ci si accosta agli strati epidermici. Quattro lame bastano e l'operazione procederà spedita se il congelamento fu rigoroso. Ciascuna delle sezioni di spessore conveniente viene trasportata con aghi di Pt, e distesa sulla superficie di agar privo di acqua di condensazione contenuto dentro piccole capsule di Petri, numerate e ad orlo basso, perchè possano presentare,

in tutta prossimità della lama su cui aderisce la sezione, la superficie d'insemenzamento. (Vedi fig. nel testo).

Poi si coltivano per 16-24 ore in termostato a 37°, e, se si sviluppano colonie sulle sezioni, se ne fa l'esame diretto al microscopio, con un ingrandimento tale da dar notizia di esse, se sviluppate in qualche particolare formazione della pelle.

Se importa, se ne fanno trasporti a scopo di identificazione; poi si fissano tessuti e colonie, con alcool assoluto versato prudentemente sull'agar, lontano dalla sezione, deposta al centro della capsula.

In seguito si tingono al Gram le colonie, facendo precedere una colorazione del tessuto coi carmini, i quali hanno grande affinità per la eleidina: ciò che pare utile ad impedire la imbibizione eccessiva degli strati epidermoidali coi colori di anilina e ne favorisce la decolorazione.

Occorre appena accennare che gli istrumenti e gli apparecchi da usarsi nella complessa operazione vanno sterilizzati; quali al calor secco, se di vetro, quali bolliti in soluzione di soda, se di metallo, e quindi lavati in acqua bollita e raffreddata. Il microtomo e le sue adiacenze si trattano direttamente colla fiamma turchina a gas di una forte soffieria a pedale.

L'uso dimostrò ampiamente la possibilità di operare con completa asepsi; ciò che fu confermato anche da speciale esperienza di controllo su pelle bollita. Dimostrò inoltre, come non siano attendibili le eventuali obbiezioni basate sull'azione del congelamento, e dell'etere a' danni della vita dei germi cutanei. Il loro abbondante sviluppo sulle sezioni allontana poi anche il dubbio di una possibile azione germicida esercitata, nel senso di Geppert, da tracce del disinfettante eventualmente trasportate sull'agar colle sezioni.

Queste mie ricerche furono praticate negli inverni del 1902-03-04, e si riferiscono a 39 esperienze condotte su 25 individui; e, meglio: 30 su pelle comune, e 9 su pelle disinfettata.

Le 30 esperienze della prima serie riguardano: 27 volte alienati, maschi e femmine, e 3 volte dei tisici dell'ospedale di S. Luigi, quasi tutti obbligati lungamente a letto.

Il materiale fu tolto: 18 volte dal dorso della mano o del carpo, 5 dal dorso del piede, una volta dalla fronte, 6 dall'inguine; e fu sezionato: 25 volte parallelamente alla superficie cutanea, e 5 volte in direzione perpendicolare alla prima.

La pelle disinfettata fu tolta da malati dell'ospedale S. Giovanni; 3 volte dalla mammella di donna, e 6 dall'inguine di erniosi e sezionata, rispettivamente, 2 e 3 volte secondo la prima direzione, 1 e 4 volte nell'altra maniera. In tutto si allestirono 409 sezioni.

***

L'esame microscopico dei miei preparati svelò delle particolarità interessanti.

Nella pelle non disinfettata le sezioni corrispondenti allo strato corneo sono abbondantemente costellate da colonie batteriche ben differenziate e in rapporto intimo cogli elementi degli strati più superficiali.

Negli avvallamenti normali della pelle la vegetazione batterica assume carattere di più intenso sviluppo; ond'essa ne copre i bordi e, tappezzandone le pareti, si distende in modo continuo anche sul fondo.

Da ciò deriva che nei tagli orizzontali si noti l'aspetto di fessure irregolari, circondate da un anello di microrganismi più stipati nella zona centrale; e che nella sezione immediatamente sottostante occorra di osservare delle colonie isolate, fra tessuti normalmente sterili. Però, a bene osservare, si può sempre stabilire il loro rapporto con elementi cornei, fatti profondi per la speciale disposizione di cui si parla (Tav. XIII, figura 1).

L'inquinamento micotico non raggiunge, di regola, gli strati profondi del corneo. Ciò appare nei tagli orizzontali a cagione dello speciale, inevitabile accartocciamento dell'epidermide sulla cute ai bordi del pezzo; onde possono i tagli, caduti attraverso al malpighiano, essere delimitati, alla periferia, da un anello corneo, nettamente distinto in due zone concentriche: una esterna, più o meno ricca di germi, l'altra più interna, che confina col lucido, evidentemente sterile.

Questa particolarità si rivela con evidenza speciale nelle sezioni verticali (Tav. XIII, figura 2); massime se siano per qualche tratto sfaldati dagli strati profondi, quelli superficiali del corneo, i quali sopportano da soli tutta la infezione.

Colonie isolate nello spessore del corneo, o comunicanti per un peduncolo micotico colla superficie inquinata, o in rapporto più ampio colla medesima, si osservano nei casi di fessure, di ferite o di più grave lesione di continuità del corneo. In questi casi tali germi possono affondarsi fin quasi allo strato lucido, ma non invadono mai il malpighiano, il quale, per la sua struttura compatta, pare funzioni da efficace barriera al loro progredire.

Chè, se avvenga di sorprendere dei cumuli di germi su qualche tratto del malpighiano, essi non sono mai foggiati a colonia, nè contraggono rapporto intimo coi tessuti ospiti; ciò che prova che furono ivi trascinati dalla periferia per maneggi improprii nell'allestimento del preparato, o che ivi germogliarono pel contatto diretto di quelle parti con quelle inquinate del corneo ripiegato sulle prime.

Le glandole sudoripare, accuratamente esplorate nel dotto e nel corpo, tanto nelle sezioni orizzontali seriate, che in quelle verticali, mai mostrarono, nonchè sviluppo di colonie, nemmeno presenza di batteri, comunque raccolti nel loro spessore. Nei tagli verticali la densa vegetazione batterica degli strati cornei superficiali trapassa sui loro orifizî di sbocco senza insinuarvisi, o, comunque, contrarre rapporto qualsiasi coi medesimi.

Questi risultati mi furono prima offerti da due esperienze sulla pelle dorsale del piede di una epilettica, morta in istato di male, e su quella del carpo di un tisico; poi mi furono largamente confermati da consimili osservazioni su pelle della fronte e dell'inguine di una lipemaniaca e di varî dementi, inerti e sudici. Ciò si fa notare per antivenire la obbiezione che quei primi reperti negativi abbiano potuto dipendere da spremitura, ***intra vitam***, dei germi dalle glandole sudoripare, per opera delle contrazioni muscolari nella epilettica, convulsionaria, o dalla diaforesi specifica nel tisico.

Solo in due di questi casi io vidi, disseminate nelle am-

polle di sbocco delle glandole sudoripare, rare granulazioni turchine, come cocchi; ma se la loro interpretazione può essere dubbia giudicando dal solo criterio batterioscopico diretto, essa riceve luce, pel nuovo metodo, dal fatto del mancato loro sviluppo in colonie, ciò che basta ad escluderne la natura batterica; tanto più che tali sezioni furono sempre allestite, ciascuna con lama sterilizzata e con tale orientamento del pezzo da offrire sempre il margine cutaneo, sterile, al filo del coltello.

Del resto, la impenetrabilità del dotto escretore delle glandole sudoripare ai batteri della superficie mi fu dimostrato anche su pezzi di pelle raccolta dal cadavere un giorno dopo la morte, e sopra sezioni coltivate in termostato oltre al termine solito.

Nella serie dei tagli orizzontali la radice del pelo appare come un disco, avvolto da una formazione spirale, le cui volute vanno progressivamente restringendosi man mano che si procede dall'epidermide alla cute, dove esse abbracciano da vicino il fusto della radice. Nelle sezioni verticali questa disposizione ad imbuto si sorprende facilmente in tutta la sua interezza (Tav. XIII, fig. 2).

E' questo il collo del follicolo che gli autori dichiarano abitualmente permeabile ai germi del di fuori, e fino allo sbocco delle glandole sebacee.

Questa asserzione mi risultò per lo meno eccessiva.

Tranne il caso in cui il follicolo sia stato traumatizzato dalla lama, o il pelo avulso, io vidi dei germi solo fra lo stelo della radice e le più larghe volute del follicolo, nei tagli orizzontali: oppure addosso al pelo là dove esso si solleva dagli strati cornei, in quelle verticali.

Questo prova che, in condizioni normali, e tranne il caso di pressioni, o di massaggi preatti, verosimilmente capaci di affondare i germi della superficie entro al collo del follicolo aperto al di fuori, esiste anche nei peli una tendenza negativa alla penetrazione spontanea di batteri lungo la radice: sia che ciò dipenda dalla contraria direzione della corrente sebacea, o dal mezzo improprio di coltura, il sebo, che ne ostacola lo sviluppo, o da altra causa.

Comunemente la invasione batterica si addensa alla superficie del corneo, aggredisce il fusto del pelo, preme sul collo del follicolo, ma non lo invade, o, quanto meno, ne compenetra appena lo sbocco (Tav. XIII, fig. 2).

Una vera colonia al di sotto di questo livello mai ho rilevato con sicurezza; per cui, e sebbene, teoricamente, non si possa escludere tale possibilità, massime se intervengano condizioni particolari, favorite dalla forma ad imbuto del collo, io devo ritenere come eccezionale questa eventualità nella pelle sana.

Essa pare poi da rifiutarsi addirittura per la lanuggine, dove il reperto costantemente negativo di una penetrazione batterica qualsiasi lungo la radice del pelo pare istologicamente spiegabile colla disposizione particolare degli elementi peripilari, i quali abbracciano tanto da presso il fusto da abolire lo spazio virtuale del collo del follicolo.

L'esame batteriologico delle colonie sviluppate nelle prime 4 esperienze, mi permise di isolare 9 specie di batteri; e, più propriamente, 6 volte dei cocchi; 2 volte dei bacilli, e una sarcina. La sarcina fu quella auranziaca; fra i bacilli, identificai il ***mesentericus vulgatus***; e, quanto ai cocchi, senza pari i più frequenti, isolai 5 specie cromogene dell'ambiente, tutte innocue, come le precitate; e 2 volte lo stafilococco piogene aureo, vivo e virulento per i conigli.

I saggi ***sulla pelle disinfettata*** furono fatti su materiale della Clinica chirugica universitaria, opportunamente raccolto dall'egregio Dr. Mario Donati che ringrazio (1).

Al microscopio spicca subito il fatto della asportazione

---

(1) Previa tricotomia e applicazione d'impacco saponato sulla parte, lasciato in sito per circa 24 ore, si insapona abbondantemente, prima dell'operazione, e per 20',25 con acqua calda; fregando energicamente con garza sterile, e colle mani disinfettate. Poi: energica frizione, unica, o ripetuta, con compressa di garza sterile, abbondantemente inzuppata con alcool rettificato; irrigazione della parte con sublimato 1 °/oo, e asciugamento con garza sterile.

meccanica quasi completa del corneo, tanto in superficie che nelle insenature normali della pelle. I residui di quel tessuto appaiono, nelle sezioni verticali, come un tenue filo turchino posato sull'epidermide (Tav. XIV, fig. 1) e, in quelle orizzontali, constano di lembetti, più o meno estesi, di cellule cornee poliedriche, nucleate, variamente sconnesse, in guisa da lasciare trasparire il sottoposto malpighiano quasi scoperto.

Insieme al corneo vengono asportati anche i germi che quel tessuto normalmente alberga; a tale che io potei non trovare traccia di essi su 35 sezioni, orizzontali o verticali, ricavate da 3 prese di pelle di mammella cancerosa, pari a circa 3 cm.^{2} di superficie.

L'impacco saponato, in quanto rammollisce e rigonfia lo strato corneo, favorisce in modo precipuo questo esito; mentre i successivi energici massaggi colla garza alcoolata non sembrano capaci di affondare dentro gli annessi cutanei i germi eventualmente superstiti della superficie; o, quanto meno, ne alterano potentemente la vitalità, se si deve giudicare dalle condizioni batteriologiche negative dei peli e delle glandole sudoripare.

Perchè i follicoli piliferi mi risultarono sempre sterili in tutte le sei esperienze sulla pelle dell'inguine con 79 sezioni, pari a oltre 4 cm.^{2} di superficie. Nella fig. 1, Tav. XIV, dove la lama cadde tangenzialmente ai peli, si vedono varie insenature profonde, corrispondenti alla sezione periferica del follicolo, tutte sterili. Fors'anco il pelo fu strappato dal violento massaggio, favorito in ciò dalla macerazione preventiva della pelle, ciò che aiuterebbe a spiegare l'esito di cui si tratta.

Anche le glandole sudoripare, diligentemente esplorate dall'ampolla di sbocco al gomitolo, apparvero sprovviste di colonie o di germi comunque raccolti ed ivi sviluppatisi in vita; come impenetrabili all'azione premente di germi abbondantemente sviluppati su una sezione inquinata apparvero gli stessi dotti escretori, sebbene il loro sbocco fosse stato privato della naturale difesa cornea (Tav. XIV, fig. 2).

Questa figura dimostra inoltre come possa fallire la disinfezione completa della pelle e come ciò non debba tanto imputarsi alla fuoriuscita spontanea o provocata di germi pro-

fondi dagli annessi cutanei, quanto piuttosto allo sviluppo loro da elementi cornei, raccolti nelle insenature normali della pelle e sfuggiti all'azione meccanico-chimica della disinfezione.

Dimostra infine quanto problematico sia il pericolo, denunciato da Geppert, di equivocare sul significato di certe disinfezioni solo apparentemente riuscite, in quanto che il mancato sviluppo micotico possa dipendere piuttosto dall'eventuale trasporto di sublimato sul mezzo nutritivo; perchè la sterilizzazione della pelle non pare dipendere tanto dal momento chimico quanto da quello meccanico, dell'allontamento del corneo. Chè se questo faccia difetto, si avranno i risultati fatti palesi dalla fig. 2 della XIV Tavola.

Da queste mie esperienze si può anche inferire che a determinare i notevoli risultati ottenuti col metodo di disinfezione della Clinica chirurgica di Torino possa aver contribuito l'uso della garza che frega senza ferire, sostituito a quello della spazzola che asporta meno e scalfisce di più.

***

L'esperimento ha dunque dimostrato che la pelle umana, anche se poco pulita, purchè non soggetta a traumi, pressioni, sfregamenti, o, comunque, a cause che ne alterino la continuità e quindi la permeabilità, e nelle regioni scarse di peli, ospita germi innocui e patogeni dentro lo strato corneo, nelle parti più alte del medesimo; e che, solo attraverso ad eventuali screpolature o a ferite del corneo, essi possono affondarsi fin presso allo strato di Malpighi.

Di regola tali germi rispettano gli annessi cutanei. Se pure cospicue vegetazioni batteriche invadano per larghi tratti la superficie della pelle e si stendano sugli sbocchi dei follicoli piliferi, esse però non vi penetrano spontaneamente; o, tutt'al più, invadono le sezioni più periferiche del collo del follicolo. Le glandole sudoripare poi, nelle stesse condizioni, sono rispettate dai microrganismi in ogni loro tratto.

Dimostrò ancora l'esperimento che da queste loro sedi i germi della pelle possono essere allontanati da un processo

di pulitura, a vicenda meccanico e chimico, appropriato; e che perciò la pelle umana normale, nelle condizioni comuni della pratica ospitaliera, è disinfettabile.

Questi fatti sono attendibili perchè palesati da un metodo il quale offre indiscutibili garanzie di serietà e perchè concordano, fino ad un certo punto, con quanto dimostra l'osservazione clinica.

La pelle umana è essenzialmente un organo di difesa (Sabouraud), che consta di tessuti compatti, resi impenetrabili agli agenti esterni infettanti da una corazza cornea e da appendici che ne completano la protezione. Essa inoltre è provvista di organi escretori, cioè ad azione centrifuga, adatti quindi ad espellere i germi che fortuitamente la compenetrassero, piuttosto che ad accoglierne dal di fuori.

Se così non fosse, la nostra pelle, che è in contatto perenne con ogni sorta di germi, innocui e patogeni, dovrebbe soffrire fatti abituali di infezioni più o meno diffuse. Invece la osservazione giornaliera dimostra che ciò avviene solo quando agiscano traumi o pressioni anche tenui, ma ripetute, capaci di favorire la penetrazione dei germi dalla superficie.

Tale è il caso della furuncolosi del collo lungo il margine del colletto; del carpo, pel contatto del polsino amidato; della fronte, per la pressione del cappello; della cintola, per la strettura delle vesti; del sacro, dei trocanteri, delle calcagna, e, in genere, delle parti lungamente compresse contro le ossa sottostanti: mentre che altre parti coperte, e abitualmente meno pulite e più ricche di peli, quali l'inguine, l'ascella e il petto si infettano più di rado perchè meno traumatizzate. Avviene cioè in più modesta misura quanto artificiosamente provocarono con lo sfregamento di germi sulla superficie cutanea vari Autori, i cui risultati possono forse servire a dimostrare gli effetti probabili di certe pratiche massive terapeutiche o professionali, ma non possono ragionevolmente, invocarsi per dimostrare la permeabilità della pelle, in via normale.

Altro argomento, in appoggio della tesi di cui si tratta, si ricava dalla innocuità delle pratiche disinfettanti in genere sulla pelle.

Senza dire del meccanismo d'azione e della efficacia dei vari metodi di disinfezione in uso, importa far rilevare come essi agiscano di regola sui batteri e sui tessuti, in via chimico-tossica: dall'antico acido fenico, al sublimato, all'alcool, risorto in onore per opera di Fürbringer, al cloro, proposto da Kümmel, da Kock e da Geppert come acqua di cloro, e da Robert F. Weir fatto sviluppare allo stato nascente sulle mani. Ora il fatto stesso dell'uso impune di sostanze ad azione chimica tanto energica sta a provare come esse agiscano non oltre alle parti morte della pelle; altrimenti non mancherebbero fatti reattivo-infiammatori, e peggio, da parte del malpighiano; ciò che non è mai.

E' logico quindi supporre che esse operino solo sui tessuti cornei, e che, quivi soltanto, risiedendo i comuni microrganismi della pelle, essa possa con quei mezzi radicalmente disinfettarsi, come dimostrano i risultati della pratica chirurgica.

Il reperto, unico, di Haegler, di cocchi entro la 2ª e la 3ª spirale del condotto escretore delle glandole sudoripare perde valore di fronte alla eccezionalità del caso, alla tecnica impropria impiegata e alla eloquente univocità delle mie osservazioni, le quali dimostrano che, tutt'al più, è possibile una limitata penetrazione di germi nelle parti più periferiche del collo del follicolo.

Che se è facile obbiettare che molti reperti negativi non possono essere contrapposti ad un solo fatto positivo, non si può per contro oppugnare il fatto positivo della provata impenetrabilità della pelle e dei suoi annessi di fronte ad esuberanti vegetazioni microbiche fatte sviluppare alla superficie della pelle, anche denudata del corneo.

Se poi, ad interpretare quel fatto in vita, valga meglio la ipotesi della corrente escretoria del sudore, o del sebo, o l'eventuale proprietà germicida di quelle secrezioni, oppure, ciò che pare più probabile, l'impedimento meccanico derivabile al dotto delle glandole sudoripare dalla sua speciale struttura istologica, non è a dirsi per ora, trattandosi di problemi da risolversi con altra tecnica e con altri criteri d'indagine; mentre essi non infirmano il fatto fondamen-

tale della comprovata sterilità abituale di quelle parti, dimostrata dall'assenza di colonie ivi dentro sviluppate, o di zaffi batterici staccati dalle vegetazioni microbiche superficiali.

Forse potrebbero costituire una obbiezione a questi criteri i fatti di foruncolosi, spesso grave e diffusa, del diabete e delle autointossicazione di origine intestinale, in quanto si volessero spiegare collo sviluppo di germi preesistenti, o pervenuti, ad esempio, nelle glandole sudoripare, e non espulsi per la diminuita secrezione sudorale del diabete; se il fatto non potesse contemporaneamente ricevere altre spiegazioni, non esclusa quella di infezioni ematogene, quali del resto occorrono nelle dermatosi da scarlattina, e in altre affezioni esantematiche.

* * *

Agli effetti medico legali possono i risultati di queste ricerche interessare in tesi di responsabilità dei medici, e dei chirurghi pel caso d'infezioni sopravvenute ad operazioni o medicature.

Per poter dire della eventuale negligenza, o imperizia, il perito dovrà giudicare, in ciascun caso, in base al criterio della soluzione individuale. tenendo conto del fatto fondamentale, che nei comuni malati d'ospedale e, in genere, negli individui a pelle integra, e scarsa di peli, ancorchè sudici, i germi sono, dovunque accessibili agli sforzi dei tecnici, e, quindi, la disinfezione della pelle possibile.

Però, siccome è altrettanto sicuro che i metodi odierni di disinfezione possono fallire parzialmente allo scopo, non tanto per insufficienza intrinseca del loro meccanismo d'azione, quanto per inevitabili difetti della loro applicazione, così non si saprebbe, oggi, e in quelle condizioni chiamare responsabile il medico, o il chirurgo, di un fatto solo imputabile alla deficienza dei mezzi di cui dispone; mentre non è dubbio che in un prossimo avvenire, e quando studi ulteriori avranno svelato i mezzi acconci alla più esatta applicazione delle norme della disinfezione, si potrà pretendere dai tecnici che venga evitata ogni infezione chirurgica dalla pelle nei comuni malati di ospedale.

Conclusioni.

Da quanto ho esposto finora, deriva:

che nella pelle dei comuni malati d'ospedale, e dei manicomî, e in quelle regioni della medesima non soggette a traumi, o pressioni e scarse di peli i germi stanno raccolti negli strati superficiali del corneo. Solo eccezionalmente e attraverso a ferite, od a lesioni accidentali del corneo, essi possono raggiungerne gli strati profondi;

che l'epidermide e gli annessi cutanei, peli e glandole, vanno indenni dalla infezione, la quale tutt'al più, può penetrare nella sezione più periferica del follicolo pilare;

che, in tali condizioni. i germi della pelle sono dovunque accessibili alla disinfezione, la quale è quindi da ritenersi possibile. I momenti più importanti per una buona disinfezione sono: la macerazione degli strati cornei, e la successiva loro asportazione;

che, dato ciò, non pare eccessiva la speranza che in un prossimo avvenire, e perfezionata la tecnica della disinfezione, si possa pretendere la sterilizzazione completa della pelle nei malati d'ospedale, agli scopi medici legali;

che un metodo consigliabile per lo studio della batteriologia della pelle è quello della coltura in agar denso delle sezioni seriate tratte da pelle fresca, all'uopo indurita col congelamento.

Ringrazio l'Ill.mo sig. Prof. Morpurgo che mi fu largo di consiglio e di aiuto nello studio e nello sviluppo di questo lavoro.

Spiegazione della figure

Tavola 13. — *Pelle non disinfettata.*

Fig. 1. — Sezione orizzontale di pelle dorsale del piede di epilettica morta dopo 36 ore di stato di male. Presa 5' dopo la morte. Congelamento rapido, coltura in agar per 16 ore, carmino borico, e Gram:
a) infossatura normale della pelle, circondata da tessuto corneo;
b) strato malpighiano;
c) strato papillare del corio;
d) colonie batteriche in rapporto col corneo.

Fig. 2. — Sezione verticale di pelle dorsale del carpo di un tisico, presa subito dopo la morte. Congelamento rapido, coltura in agar per 48 ore; carmino borico e Gram:
a) strato corneo;
b) epidermide;
c) corio;
d) collo di un follicolo pilifero, inquinato solo alla periferia;
e) pelo, avvolto da germi;
f) vegetazione batterica.

Tavola 14. — *Pelle disinfettata.*

Fig. 1. — Sezione verticale di pelle dell'inguine di ernioso, raccolta all'atto dell'operazione. Congelamento rapido; coltura in agar per 24 ore; carmino borico e Gram:
a) corneo quasi completamente asportato e sterile;
b) epidermide;
c) corio;
d) follicolo di pelo, sterile.

Fig. 1

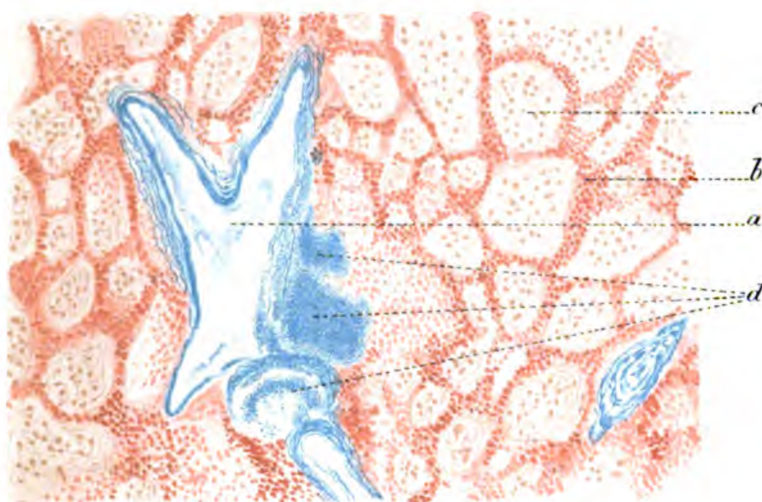
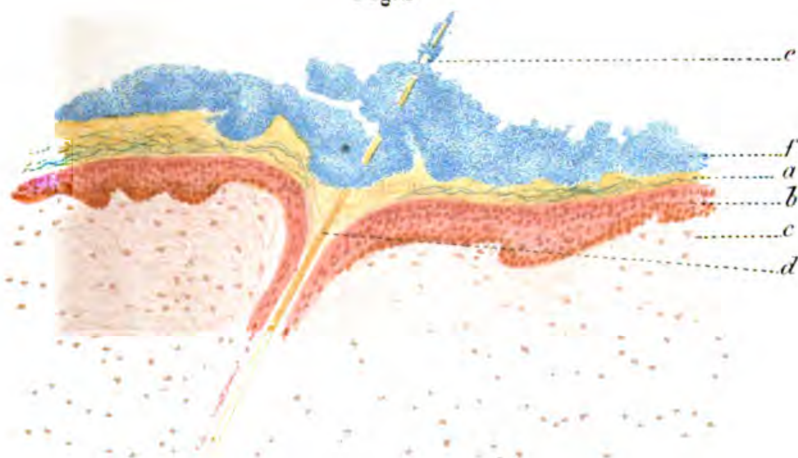


Fig. 2



Torino. Lit. Salussolia

Fig. 1

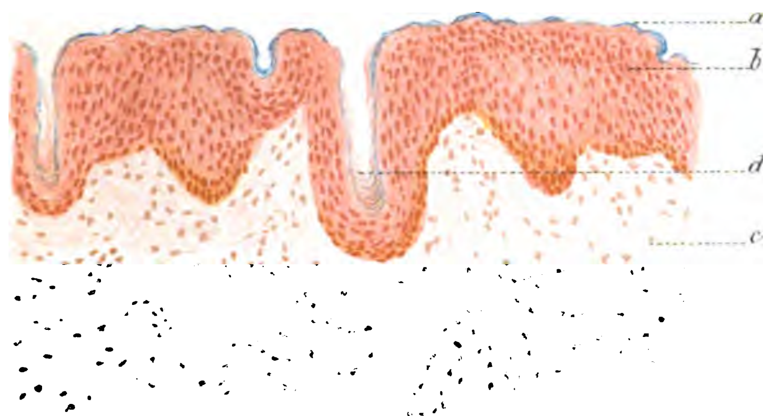
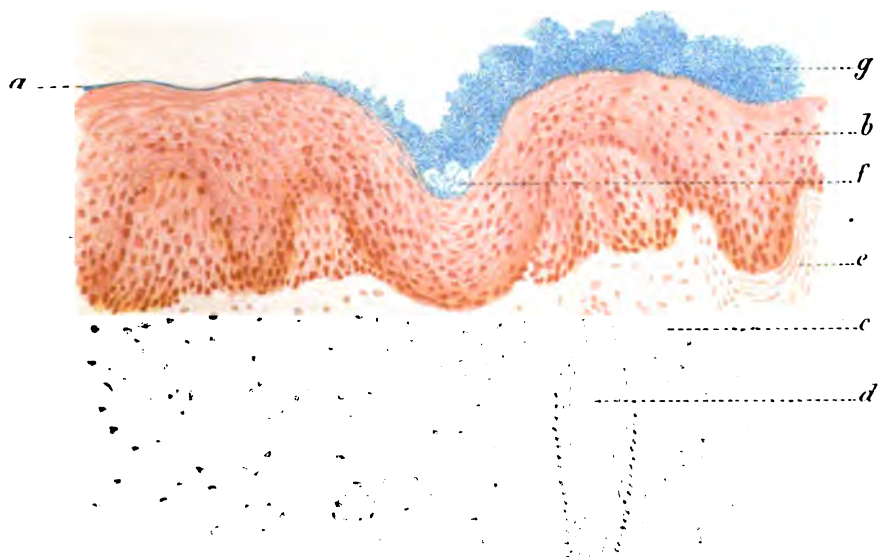


Fig. 2



Torino. Lit. Salussolia

FIG. 2. — Sezione verticale di pelle dell'inguine di un ernioso, raccolta all'atto dell'operazione. Congelamento rapido; coltura in agar per 24 ore. Carmino borico e Gram:

a) corneo quasi completamente asportato e sterile;
b) epidermide scoperta e inquinata in superficie;
c) corio;
d) pelo e follicolo;
e) glandola sudoripara;
f) cellule cornee sepolte in un infossamento della pelle, e sfuggite alla disinfezione. Da esse procede l'inquinamento della superficie;
g) vegetazione batterica emanante dalle cellule cornee superstiti in una insenatura della pelle.



LETTERATURA.

Eberth C. S., Untersuchungen über Bakterien. *Virchow's Archiv. für path. Anat. u. Phys.* Bd. 62, 1875, S. 504.

Bizzozero, Ueber die Mikrophyten der normalen Oberhaut des Menschen. *Virchow's Archiv.* Bd. 98, 1884.

Forster, *Centralbl. f. klin. Medic.*, 1885, N. 18.

Bordoni-Uffreduzzi, Contributo allo studio dei microparassiti cutanei normali. *Giornale della R. Accademia di Medicina in Torino*, 1885, pag. 536.

Balzer F. e **Dubreuil**, Observations et recherches sur les parasites de la peau à l'état normal. *Annales de dermatologie et syph.* Vol. V, N. 11 e 12, 1885.

Kümmel, Die Contact- und Luftinfection in der praktischen Chirurgie. *Berliner klin. Woch.*, 25. 5. 1885, S. 343.

Kümmel, Wie soll der Artz seine Hände desinficiren? *Centralblatt für Chirurgie*, 1886, N. 17, S. 291.

Fürbringer P., Untersuchungen und Vorschriften über die Desinfektion, ecc. Wiesbaden, J. F. Bergmann, 1888, S. 55.

Roux J. e **Reynés** H., Sur une nouvelle méthode de désinfection des mains du chirurgien. *Comptes Rendus*, ecc., 1888, 2° sem., vol. 107, pag. 870.

Mugnai, Sulla disinfezione delle mani. *Gazzetta degli Ospitali*, Anno IX, N. 63. 5. 8. 1888.

Landsberg P., Zur Desinfection der menschl. Haut, ecc. *Viertel-jahrs. f. Derm. u. Syph.*, N. 15, 1888.

Schimmelbusch, Ueber Infection bei heiler Haut. *Berl. klin. Woch.*, N. 42, 15. 10. 1888, S. 857.

Geppert J., Zur Lehre von den Antisepticis, *Berl. klin. Woch.*, N. 36, 9. 9. 1889 e seg.

Maggiora, Contributo allo studio dei microfiti. ecc. *Reale Società It. d'Igiene*, 1889.

Kràl, Mittheilungen über Hautmitkrophyten, ecc. *Verhandlungen d. Deutsch. Derm. Gesellschaft. Erst. Congr. gehalten zu Prag.* 10. 12. 6. 1889, S. 84.

Geppert J., Ueber desinficirende Mittel. u. Meth. *Berl. klin. Woch.*, N. 11, 17, 3. 1890, S. 246.

Boll F., Zur Desinfection der Hände. *Deutsche med. Woch.*, N. 7, 24, 4. 1390, S. 354.

Kelly H. A, Hand Desinfection. *Americ. journ. of. obst.*, xmbre. 1891.
Damman G. W., Note on some micro-org. of. norm. skin. *Brit. Med. journ*, 16. 7. 1892, P. 22.
Blagoweschtschenki N. A., Die Bedeutung, ecc. *Chirurgische Annalen*, 1893, p. 713, (Russisch).
Langstein H., Uber die desinfect. der Hände. *Prag. Med. Woch.*, N. 25. 26. 27, 1894.
Witkowscki D., Uber Steril. der Hände. *Therap. Monatsschr.*, N. 7. 1894, S. 343.
Markow G. I., Sur la souillure de la peau, ecc. Wratch., N. 13, 31. 3. 1894. *Riass. in Revue des Sc. Méd.*, Vol. 44, p. 437.
Farina, Setticità della pelle dopo la disinfezione. *Policlinico. Sez. Chir.*, 1894, pag. 184.
Reiniche, Bakter. Unters., ecc. *Berl. klin. Woch.*, N. 49, 3. 12. 1894, S. 1122.
Vigoura, Sur le nombre, ecc. Wratch. N. 24, 1895 (Riass. in *R. d. Sc. Med.*, Vol. 46. 1895. p. 122).
Poten, Versuche über Des., ecc. *Monats. f. Geburtsh. u. Gynäk.*, II, 1895.
Leedham Green, Versuche über Spiritusdes., ecc. *Deutsche med. Woch.*, N. 23, 4. 6. 1896, S. 360.
Ahlfeld F. u. Vahle, Die Wirkung des Alkohols, ecc. *Deutsche med. Woch.*, N. 6, 1896. S. 81.
Lauenstein M., Sur la désinfection de la peau. *Semaine Medicale*, 1896. p. 217.
Van Niessen, Ueber Pflanzenfaserseife, ecc. *Centralb. f. Chir.*, N. 16. 1897, S. 470.
Binaghi R., Sulla disinfezione, ecc. *Policlinico*, nov. e xmbre, 1897.
Ahlfeld, Die Heisswasser. Alkoholdes, ecc. *Deutsch. med. Woch.*, 1897, N. 8.
Fürbringer u. Freyhan, Neue Untersuch, ecc. *Deutsche med. Woch.* N. 6, 4. 2. 1897, S. 81.
Iayle F. e Desfosses P., De la désinf. des mains. *Presse Médicale*, 25. 8. 1897.
Fritsch H., Die primäre Heilung, ecc. *Deutsche Med. Woch.*, N. 43, 21. 10. 1897, S. 681.
Kronig u. Paul, *Zeitschrift f. Hyg. u. Infektionskr.* Bd. XXV, 1896, S. 17.
Epstein F., Zur Frage der Alkoholdes, ecc. *Zeitschrift f. Hyg.*, Bd. XXIV.
Bumm E., Antiseptik u. Technik. *Munch. Med. Woch.*, 1898, S. 841.
Perthes, Zur Frage der Operationshandschuhe. *Berl. klin. Woch.* N. 16, 8. 14. 1898, S. 365.
Doderlein, ibid.

Menge C., Zur Vorbereitung der Hände, ecc. *Münch. med. Woch.*, N. 14, 25. 1. 1898, S. 04.

Opitz E., Bemerkungen über Händedesinfect. ecc., *Berl. klin. Woch.*, 26. 19. 898, S. 861.

Freeman, Some experiments, ecc., *Annales of surgery*, October, 1899.

Mikulicz J., Die Desinfektion der Haut, ecc., *Deutsche med. Woch.*, N. 24, 15. 6. 1899, S. 385.

Sarwey, Kronig, Reinbach, Kümmel, Eiselsberg, Steinthal, Deutsche Naturforscher u. Aertzte zu München, *Centralbl. f. Chir.*, N. 48, 1799, S. 1283.

Ahlfeld, Zeitschr. f. Medicinalbeamte, Hft. 17 e 18, 1899. (Riass. in *Modern. Med.* 1899. B. 169).

Tjaden, *Zeitschrif. f. Geb. u. Gyn.*, Bd. XXXVIII; Hft. 3.

Sabouraud, La défense de la peau. *Ann. de Dermat et de Syph.* 1899, p. 729.

Vollbrecht, Hände u. Hautdes. *Deutsche militär. Zeitschr.*. 1900. Hft. 1.

Haegler Carl S., Händereinigung, Händedesinfektion u. Händeschutz. Basel. 1900.

Mohaupt M., Beiträge zur Frage nach Bedeutung der Hautdrüsensekr. ecc. *Deustch. Zeitschr. f. Chir.*, Bd. LVIII, S. 141.

Schuhmacher, Beitrag zur Desinficirbark. ecc., *Beiträgez. klin. Chir.* Bd. XXIX. Hft. 3.

Schäffer M., Blumberg M., Fürbringer M., La désinfection des mains par l'alcool. *Séances de la Soc. Méd. Berlin.* 12. et 19. Fevr. 902. Riass. in *Sem. Med.* Vol. XXII, Ni 9 e 26. 12. 02, p. 71.

Calvello E., Disinfezione delle mani, *Semaine Méd.*, XXII, N. 33, 13. 8. 1902. P. 272.

Maylard A. E., The cause of stitch. abscesses, and their prevention. *Annales of surgery.* Ianuar 1902. Riass. in *Cblt. f. Chir.*, N. 17, 1902, S. 462.

Rielander A., Der mikr. Nachweis, ecc., *Zeitschr. f. Geb. u. Gyn.* Bd. XLVII, S. 4.

Napalkoff, The technique of Mech. Dis. of the Hands. *N. Y. Med. I.*, Febr. 1,2. 1. 903.

Weir R. F., An Effective Means of Disinfecting the Hands. *Gaillard's Med. Journ.* January, 1903. (Riass. in *Moderne Medicin.* Vol. XII, N. 5, P. 111, May, 1903.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 23.

Clinica Chirurgica Operativa della R. Università di Torino
(diretta dal Prof. A. Carle)

Dott. **Mario DONATI**, *Assistente*

SOPRA UN CASO DI CARCINOMA PRIMITIVO
dei dotti biliari alla porta hepatis

(Tav. XV e XVI)

Le notizie che riguardano l'anatomia patologica, al pari di quelle cliniche, sono assai scarse nel campo dei carcinomi primitivi dei dotti biliari extra-epatici, i quali sono tuttora diversàmente raggruppati secondo i varî Autori, mentre di molti casi mancano o sono incomplete le descrizioni microscopiche. Le difficoltà nella diagnosi e nella classificazione di codesti tumori derivano sopratutto dai loro rapporti: così, ad es.: un carcinoma della porzione inferiore del coledoco può essere confuso con un tumore primitivo della papilla di Vater o della testa del pancreas, diffuso al coledoco; a sua volta, un tumore del terzo medio del dotto può contrarre rapporti così intimi con la testa del pancreas da doversi discutere se il neoplasma sia primitivo o secondario; e un tumore della porzione iniziale può esser diffuso all'epatico o al cistico, o ad entrambi questi dotti. Nello stesso modo è spesso tutt'altro che facile stabilire il punto d'origine nei casi di tumori dei dotti, diffusi alla cistifellea, dell'epatico, diffusi al cistico od al coledoco, ecc.

Una suddivisione dei carcinomi primitivi dei grossi dotti

biliari fu stabilita da Devic e Gallavardin (1), in base allo stato della cistifellea: considerando cioè che la dilatazione della vescichetta è una regola assoluta nel carcinoma del coledoco, mentre si avvererebbe solo in certi casi di carcinoma del confluente coledoco-epatico-cistico, e tanto meno in quelli dell'epatico e delle sue branche, essi distinsero nel tratto biliare escretore un *segmento sopra-duodenale* comprendente il coledoco, ed un *segmento sotto-epatico* comprendente il punto di sbocco del cistico, il canale epatico e le sue branche.

Questa classificazione credo però abbia maggior importanza clinica che anatomo-patologica. Anatomicamente conviene invero distinguere, fra i carcinomi del segmento sotto-epatico, quelli che hanno origine dal cistico o dall'epatico e restano sempre limitati alla parete del dotto stesso, occupandone più o meno il lume, e quelli che comprendono, per quanto non sempre in ugual misura, tutti e tre, o almeno due dei dotti biliari principali al loro punto di unione: essi possono involgere in una massa unica tutti i tessuti della *porta hepatis:* vasi, nervi, dotti biliari, interessando anche le parti più vicine del fegato, come vedremo nell'osservazione che qui riferisco.

A quest'ultima categoria di tumori riserberò il nome di « *carcinomi primitivi del punto di confluenza dei grossi dotti biliari* »; e poichè finora essi non furono ben distinti dai carcinomi del coledoco, dell'epatico e del cistico, dopo rilevate le particolarità macro- e microscopiche del caso da me osservato, verrò facendo un breve raffronto anatomo-patologico fra questo e gli altri casi finora pubblicati.

Storia Clinica. - Donna di 38 anni, contadina, senza precedenti anamnestici di sorta, che venne accolta in clinica il 13 nov. 1902.

La malattia datava dal 18 giugno, giorno successivo a un parto che sarebbe avvenuto normalmente, ed aveva iniziato improvvisamente con ittero non accompagnato a dolori e con febbre passeggiera. Durante la gravidanza, ogni tanto la paziente avrebbe sofferto di qualche dolore all'epigastrio, specialmente dopo fatiche o pasti copiosi. L'ittero crebbe in intensità, senza subire intermittenze, ac-

---

(1) Devic et Gallavardin, *Revue de Médecine*, 1901, n. 7-8-10.

compagnato da prurito e una volta da epistassi. Dimagrimento intenso. Da un mese, senso di oppressione all'epigastrio e vaghi dolori alla regione epatica. dopo i pasti.

Obbiettivamente si notava aumento dell'area epatica e si palpavano il margine inferiore del fegato e la cistifellea notevolmente ingrossata. Urine fortemente itteriche, con traccie d'albumina. Feci acoliche.

Il 19 novembre leggiera epistassi; dal 20 al 24. enterorragie copiosissime che riducono la paziente pressochè in fin di vita. Si praticano iniezioni di stipticina, ipodermoclisi, ecc. Le emorragie continuano più lievi fino al 29 novembre, poi cessano.

Il 12 dicembre l'emometria è scesa a 18. Globuli rossi 1.600,000. Qualche irregolare elevazione febbrile.

Diagnosi. Occlusione del coledoco, probabilmente da carcinoma.

Operazione il 22 dicembre (prof. Carle). Colecistotomia, con la quale si svuotano circa 500 cc. di liquido limpido, incoloro. Nessun calcolo. Il collo della cistifellea è occluso e non si può penetrare nel cistico. Si tenta allora con una laparotomia mediana di rendersi conto della natura dell'ostacolo; ma l'ilo si trova occupato da una massa non molto voluminosa, dura, avvolgente i dotti. Incidendola superficialmente col bistouri, il tessuto scricchiola al taglio e avviene un'emorragia venosa che consiglia a desistere da ogni ulteriore tentativo, tanto più che certamente si tratta di tumore. Si termina quindi l'intervento richiudendo la breccia laparotomica mediana e fissando alle pareti la cistifellea aperta e zaffata.

La paziente superò l'atto operativo e venne a morire il 5 febbraio, in cachessia, senza modificazioni apprezzabili dei sintomi locali prima notati. Elevazioni febbrili piuttosto forti, non sostenute da fatti rilevabili obbiettivamente.

La *necroscopia*, per ragioni indipendenti dalla mia volontà, fu limitata all'apertura dell'addome.

Cadavere profondamente itterico ed emaciato. Non ascite. Intestino ed organi genitali perfettamente normali. Fegato alquanto aumentato di volume, ma di forma normale; colorito rosso-bruno.

La cistifellea ha pareti ispessite, dure; il fondo aderisce alla parete addominale ed è tuttora aperto e rivestito di granulazioni per l'estensione di una moneta da due centesimi; la faccia superiore è aderente a quella inferiore del fegato, e la superficie interna è liscia, di colorito giallognolo; collo assolutamente impervio, anche allo specillo.

All'ilo del fegato si trova un tessuto apparentemente ci-

catriziale, frammezzo al quale si vedono perdersi il cistico, l'origine del coledoco e l'epatico. Però, seguendo il coledoco con la dissezione attraverso la testa del pancreas, che è affatto normale, si trova che esso è pervio sia dal lato della papilla di Vater, pure normale, sia all'origine; un fine specillo si può infatti condurre liberamente attraverso il coledoco e l'epatico fino nella branca destra di questo, molto dilatata e contenente circa un bicchiere di liquido filante biliare. Il coledoco, nel suo decorso a valle dell'ilo, è atrofico, presentandosi appiattito, con pareti assai sottili e diametro non superiore ai 3-4 mm.; nella parte che attraversa la porta hepatis è totalmente compresso dalla massa di aspetto cicatriziale.

Questa massa si continua con quella del fegato, ma i suoi confini spiccano dovunque nettamente per la diversità del colore; così pure è intimamente saldata con la maggior parte della parete della vena porta, ma non esercita su questa una apprezzabile compressione. Essa si estende da destra a sinistra per circa 5 cm.; nel senso verticale da cm. 1, 5 a 2 (vicino al collo della cistifellea); nel senso antero-posteriore infine misura circa 2 cm., e termina insensibilmente continuandosi col connettivo che avvolge le prime diramazioni biliari intraepatiche e alcuni vasi.

Al taglio è resistente e stride: la superficie di sezione, biancastra, ha una struttura grossolanamente fascicolata e presenta delle piccole cavità, dell'ampiezza massima di 1-2 mm., con margini molto frastagliati di color rosa pallido, e contenenti delle masse molli, grigio-rosee; queste cavità sono specialmente numerose intorno ai piccoli lumi che rappresentano il coledoco e l'epatico presso il loro punto d'unione. Il cistico, man mano che ci si allontana dal confluente, appare sempre più distinto, finchè presenta un lume di 4-5 mm., tortuoso, a pareti frastagliate e lume occupato più o meno da una massa grigio-rosea.

Qua e là, infine, la superficie di sezione è cosparsa di punticini di colorito giallognolo, e di altri, rossi, che corrispondono a boccucce di vasi.

In tutta vicinanza della vena porta e del coledoco, subito sotto la massa suddescritta, si trova un ganglio linfatico di

colorito grigio-biancastro, del volume di un cece. Gli altri gangli vicini, e quelli para-pancreatici e para-duodenali, appaiono di colorito bruno con chiazze giallognole.

Il fegato, alla sezione, presenta le note della stasi biliare cronica: il centro degli acini è giallo e circondato da una zona bruna. Le vie biliari intraepatiche non sono dilatate; non si trovano ascessi, nè metastasi. Alcune parti più vicine all'ilo sono di aspetto spugnoso, come ridotte ad una semplice trama connettivale.

La milza ed i reni non presentano alterazioni degne di nota.

La massa che occupava la porta hepatis venne sezionata in totalità, in diverse direzioni; i pezzi, piuttosto grossi, vennero fissati quasi esclusivamente in liquido di Zenker e inclusi in celloidina. Le sezioni microscopiche, assai ampie, vennero colorate con ematossilina-eosina.

Esame microscopico. — Anzitutto colpisce l'abbondanza del tessuto connettivo, con caratteri di connettivo sclerotico, che contiene numerosi vasi e nervi, e qua e là qualche piccolo focolaio d'infiltrazione parvicellulare, sopratutto intorno ai tronchicini nervosi; la parete della vena porta, per $^2/_3$ della sua circonferenza, si confonde con la massa connettiva; e il margine del fegato che giunge a contatto con questa è completamente necrotico.

Il lume che corrisponde a quello del coledoco trovasi ridotto al diametro di 1 mm. circa, e la parete del dotto ha perduto ogni traccia della normale costituzione, essendo scomparso il rivestimento epiteliale e non trovandosi traccia di fibre muscolari liscie; solo si osserva un connettivo discretamente ricco di cellule e cosparso di piccolissimi focolai parvicellulari, nel quale si dispongono con una certa regolarità delle formazioni epiteliali.

Sono queste costituite da cavità ovali o rotonde, più o meno ampie, rivestite di epitelio cilindrico o cubico; oppure da formazioni tubulari pure rivestite di epitelio cilindrico e circondate dal connettivo ambiente senza interposizione di membrana basale. Codeste cavità sono riunite in gruppi di 4-5 e più, in modo da ricordare grossolanamente una disposizione ghiandolare. Talune di esse sono notevolmente dilatate

[illegible] alto, il quale manda [illegible] per lo più semplici, spesso [illegible] connettivale. Non infrequentemente [illegible] proliferano anche verso l'esterno, e [illegible] ammassi irregolari e colonne di [illegible] da prima il tipo cilindrico o cubico, ma poi [illegible] non di rado polinucleate; esse presentano [illegible] cariocinetiche, molto atipiche.

Interposti a queste formazioni con una certa regolarità, si trovano spesso dei tubulini contorti, variamente ramificati, rivestiti di epitelio cubico e per lo più con un piccolo lume: solo quando sono poco sviluppati appaiono come gettoni pieni. Essi hanno tutto l'aspetto di ammassi di tubuli biliari neoformati.

Infine si trova la sezione di tre o quattro cavità molto ampie e vuote, rivestite di epitelio cubico basso.

Le stesse particolarità che si osservano intorno al lume del coledoco, si riscontrano pure intorno all'epatico e al cistico, a lor volta rappresentati solo da un residuo del lume, in cui fa sporgenza irregolarmente la massa connettiva nella quale si è sviluppato il neoplasma. Intorno all'epatico (fig. 1) la proliferazione degli elementi neoplastici è ancor più rigogliosa: frequentemente si osservano infatti ampie cavità tappezzate di epitelio cilindrico, con tendenza a costituire degli alti rilievi papillari privi di sostegno connettivale; e verso l'esterno l'epitelio stesso si protende con numerose e lunghe propaggini.

Intorno al lume del cistico, man mano che si allontana dal confluente, sono meno numerose le cavità rivestite di epitelio cilindrico e si trovano sopratutto gruppi di tubulini, e delle ampie cavità, ovali o rotondeggianti, tappezzate da epitelio cubico o piatto.

Queste cavità cistiche ed i gruppi di tubuli biliari neoformati si riscontrano qua e là nel connettivo sclerotico a distanza dai dotti, indipendentemente dalle formazioni atipiche che ho descritto.

Così la fig. 2 rappresenta una zona vicinissima al tessuto epatico (*a*), in cui, accanto ad una proliferazione assai rigogliosa di canalini dall'aspetto di dotti biliari neoformati (*b*), si tro-

vano numerose e di solito ampie cavità tappezzate da epitelio cubico (c). Intorno alle proliferazioni dei tubuli biliari, come pure nei confini fra il connettivo ed il tessuto epatico, si riscontra una discreta infiltrazione parvicellulare. In alcuni punti, come dimostra la figura in *d*, si vedono lumi irregolari di tubuli e cavità di varia forma limitate da un epitelio più alto e qualche volta con carattere schiettamente cilindrico.

Le cisti ed i gruppi di canalicoli biliari neoformati sono il più delle volte riuniti in molti fra di loro vicini; ciò però non sempre, chè anzi, e su questo mi preme d'insistere, in certe vaste zone di connettivo si vede isolata qualche cisti o qualche gruppo di canalini biliari. Così, per esempio, ne ho trovate nel tessuto sclerotico che occupava gran parte della parete della vena porta, a poca distanza dalla tunica intima.

In mezzo al connettivo sclerotico si vedono poi dei piccoli gruppi e delle brevi serie di cellule assolutamente atipiche (fig. 2, *e;* fig. 3) simili a quelli che si trovano nelle forme scirrose dei carcinomi ghiandolari.

In tutto il connettivo, con gli adatti mezzi, si possono mettere in evidenza fibre elastiche numerose, piuttosto esili e ramificate; infine, non è infrequente trovare intorno ai tronchi nervosi il perinervio invaso da elementi neoplastici, in forma di cordoni e anche di cavità tappezzate da epitelio cilindrico più o meno alto.

Il neoplasma si ripete con gli stessi caratteri e con grande evidenza nell'unica *ghiandola linfatica infiltrata dal tumore* (fig. 4). Del tessuto proprio non resta che una piccolissima zona periferica e qualche accumulo linfoide sparso qua e là; nel resto, si trovano cavità irregolari e comunicanti fra loro, rivestite di epitelio cilindrico più o meno alto o addirittura polimorfo, e frammezzo ad esse nidi e brevi serie cellulari.

Il *coledoco* sotto la *porta hepatis* è ridotto a un'esile parete costituita da tessuto fibroso quasi privo di nuclei e senza il rivestimento epiteliale; l'atrofia e la sclerosi sono così avanzate, che è scomparsa ogni traccia delle fibre muscolari e delle ghiandole della parete.

La *cistifellea* è costituita da pareti ispessite, in cui il connettivo, molto abbondante e ricco di cellule, dissocia le fibre

muscolari liscie; qua e là si osservano fondi ciechi ghiandolari più o meno dilatati e numerosi vasi a pareti ispessite; la superficie interna è rivestita di un giovane tessuto di granulazione.

Il *fegato*, assolutamente privo di nodi metastatici pur microscopici, si presenta, come dissi, necrotico nell'immediata vicinanza del connettivo che occupa la porta hepatis: poco più lungi, dove appariva macroscopicamente d'aspetto spugnoso, si trova un tessuto connettivo fibroso che costituisce larghe maglie vuote o contenenti ammassi cellulari necrotici, informi, spesso infarciti di pigmento biliare; anche qualche cellula fusata del connettivo è ricca di granuli di pigmento giallo.

Nelle zone più lontane, si osserva necrosi delle cellule situate nella parte centrale del lobulo; invece, alla periferia, le travate di cellule epatiche sono ancora ben colorabili, per quanto assottigliate. Il connettivo interlobulare è molto ricco di cellule, e in esso si riscontrano vasi biliari alquanto dilatati. Qua e là infine, attorno alle branche della vena porta, si notano focolai piuttosto fitti di infiltrazione parvicellulare.

I *gangli linfatici* dell'ilo presentano un'ispessimento della capsula ed un'iperplasia del connettivo che si frappone irregolarmente fra il tessuto linfoide; numerosi sono i depositi di granuli di pigmento biliare, sopratutto nelle parti centrali dei gangli.

I gangli para-duodenali e para-pancreatici non presentano nulla di notevole all'infuori dell'ingrossamento dei follicoli e dei cordoni linfatici; anche in essi si riscontrano depositi di pigmento giallo.

Il *pancreas* non presenta alcuna alterazione che possa essere messa in rapporto col neoplasma.

***

Accingendomi ad interpretare la struttura intima del tumore, e per tentare di ricostruirne, se possibile, l'evoluzione, anzitutto richiamerò l'attenzione sul fatto che il tessuto connettivo è molto abbondante e veramente sproporzionato all'estensione della neoformazione epiteliale; anzi, direi quasi che questa è sorpresa in uno stadio relativamente iniziale, es-

sendo assai scarsi gli zaffi che invadono il connettivo nelle parti più lontane ai dotti, e d'altra parte non osservandosi che una sola metastasi in una ghiandola immediatamente prossima. Inoltre il tessuto connettivo ha carattere cicatriziale ed è ricco di cellule solo nelle parti dove è più vivace la proliferazione epiteliale; mentre gli scarsi focolai parvicellulari, che sembrerebbero piuttosto recenti, possono facilmente esser messi in rapporto col lieve trauma operativo.

Che si abbia a fare con un connettivo cicatriziale si può supporre anche per altri motivi: così il vederlo far corpo intimamente coi grossi vasi dell'ilo, di cui sostituisce in parte la parete, e il trovare i grossi dotti biliari riconoscibili solo per il residuo del lume, laddove nulla più esiste della loro parete normale, sono fatti che depongono per un antico processo infiammatorio che si sia sviluppato alla *porta hepatis* ed abbia coinvolto tutti gli elementi della regione, strozzando e distruggendo la parete dei dotti e interessando la vena porta stessa e le porzioni più vicine di fegato.

Con queste vedute mi sembra possa accordarsi la presenza così frequente di formazioni cistiche ad epitelio cubico molto basso e l'abbondante neoformazione di canalini biliari. Se immaginiamo infatti che per un processo infiammatorio, sulla cui natura mi riserbo di discutere, siano state isolate delle porzioni di canali biliari intraepatici delle parti confinanti di fegato, oppure delle porzioni di ghiandole o di pareti dei dotti, non avremo difficoltà ad ammettere che esse si siano poi trasformate in cisti. Che se poi volgiamo l'attenzione alle proliferazioni dei dottolini biliari, ancor più dobbiamo riaffermarci nell'idea di un processo infiammatorio preesistente del connettivo. Invero è noto come sia frequente codesta proliferazione nel seno del connettivo delle comuni cirrosi epatiche e nelle cirrosi ipertrofiche; come si sia riscontrata in processi sperimentali da Foà e Salvioli (1), dal Maffucci (2), dal Podwissozki (3) ecc.;

(1) Foà e Salvioli, *Arch. p. le Sc. Mediche*. II, 1878.
(2) Maffucci, *Giorn. internaz. delle Sc. Mediche*. IV, 1882.
(3) Podwissozki, *Ziegler's Beitr.* Bd. I, 1886.

e così pure in cirrosi accompagnanti tumori epiteliali primitivi del fegato [Pepere (1)]. Senza entrare qui a discutere se essi si generino dalla metaformosi delle trabecole epatiche o da proliferazione dell'epitelio di biliari interlobulari, poichè non potrei coi miei preparati appoggiare l'una o l'altra di queste teorie tanto dibattute, mi limito ad affermare che la loro presenza sta ad indicare che questo processo si è svolto con tutta probabilità in rapporto con le porzioni di fegato adiacenti al connettivo infiammatorio che interessava tutte le parti dell'ilo, e quindi queste stesse porzioni di fegato.

Il carcinoma si sarebbe dunque sviluppato su codesto terreno patologico; e poichè sappiamo che, in certi casi di carcinoma dei dotti biliari ed anche della cistifellea, alla calcolosi ed al processo infiammatorio con essa collegato si è potuto con qualche fondamento attribuire il valore di causa predisponente, può ammettersi che anche nel caso descritto grande importanza eziologica abbia avuta l'infiammazione pregressa alla *porta hepatis*. Non può però dirsi se il tumore origini dall'epitelio di rivestimento o dalle ghiandole della parete dei dotti; entrambe le ipotesi avendo in realtà ugual valore, dacchè si tratta di neoplasma che deriva da epitelii cilindrici, fatto sufficiente a spiegare la disposizione ghiandolare di certe parti, anche ammettendo l'origine da epitelii di rivestimento.

Nè si può stabilire con sicurezza se le cisti e gli stessi dottolini biliari neoformati abbiano dato luogo o no a parte del carcinoma. Infatti mancano elementi per decidere se certe cavità rivestite da epitelio cilindrico non molto alto non rappresentino per avventura trasformazioni di altre ad epitelio cubico; come pure non sono facilmente interpretabili certe irregolarità offerte dalla parete di queste ultime, sia nella loro forma che nella disposizione del rivestimento epiteliale. D'altra parte i canalini biliari neoformati non si vedono variare in modo apprezzabile dal tipo descritto. Quindi, se non si può affermare il passaggio da codeste formazioni a carcinoma, questa eventualità non si può negare in modo assoluto.

---

(1) Pepere, *I tumori maligni primarii del fegato*. Napoli, V. Pasquale, 1902.

E qui si presenta la questione: di quale origine sarà stato il processo infiammatorio svoltosi alla *porta hepatis?* L'anamnesi della malata, a questo proposito, è insufficiente: i dolori vaghi all'epigastrio, sofferti durante la gravidanza e ripetutisi poi negli ultimi tempi precedenti l'atto operativo, potevano far vagamente sospettare la presenza di calcoli, ma di questi non si è trovata traccia nè all'operazione, nè all'autopsia. Tuttavia non si può negare recisamente che un calcolo, a un certo momento, non sia passato attraverso la *porta hepatis;* e d'altro canto l'improvvisa insorgenza dell'ittero accompagnato da febbre subito dopo il parto può far supporre che si sia stabilito un processo infiammatorio acuto nelle vie biliari inferiori e che questo processo si sia dopo mantenuto, in corrispondenza della porta del fegato, anche senza pregressa calcolosi. Con ciò si spiegherebbe pure l'assoluta integrità della cistifellea, distesa solo dall'idrope, e fors'anche si darebbe in parte ragione dei dolori accusati dalla paziente, pensando al gran numero di tronchi nervosi compresi nel connettivo cicatriziale e poi invasi dal tumore.

***

Essendo interessati tutti tre i dotti biliari principali e poichè il primo inizio del neoplasma non si potrebbe localizzare in uno di essi, il tumore suddescritto deve esser compreso nel gruppo dei « *carcinomi primitivi alla confluenza dei tre dotti biliari* » cui accennai dapprincipio e che dissi doversi separare anatomo-patologicamente dai carcinomi del cistico e da quelli dell'epatico, a lor volta tumori del segmento sottoepatico dei grossi dotti biliari, nel senso di Devic e Gallavardin, (più semplicemente, tumori della *porta hepatis*). Da questa separazione risulterà chiarezza molto maggiore nel campo pur così poco studiato di codesti tumori, che ancora vengono raggruppati secondo tipi anatomici e clinici molto diversi, sopratutto per quel che riguarda i carcinomi del coledoco (1).

(1) Così, ad es., nel lavoro del Miodowski. *Virch. Arch.* Bd. 169, 1902, pag. 117.

Nella letteratura ho potuto raccogliere 33 altri casi di carcinomi del confluente coledoco-cistico-epatico; si tratta di tumori localizzati al punto d'unione dei tre dotti, ma, per quanto più o meno voluminosi, sempre ben distinti dal fegato anche microscopicamente, se si eccettua un caso di Devic e Gallavardin [21]. La loro forma è varia: per lo più si ha un'infiltrazione diffusa della parete dei dotti, con conseguente stenosi: oppure si tratta di uno o più nodi del volume di un cece o di una ciliegia, eccezionalmente di un uovo di pollo, che avvolgono il punto di confluenza, ovvero si impiantano con base più o meno larga su uno dei dotti, accompagnandosi ad infiltrazione delle pareti all'ingiro.

Il tumore può invadere, anzichè i tre dotti, solo il cistico ed il coledoco, oppure l'epatico e il cistico, e meno frequentemente il coledoco e l'epatico; queste disposizioni si riscontrano rispettivamente, sui 33 casi, in 15-9-7-2 osservazioni.

Solitamente ben distinti e persino estirpabili, come nel caso finora unico del Kehr [32], codesti tumori possono essere accollati intimamente alla vena porta (Tesson [25]), oppure avvolgono questo vaso (Lecène e Pagniez [20]), o aderiscono al fegato, come nel mio caso e in quello già ricordato di Devic e Gallavardin.

Hanno aspetto lardaceo, calloso o cartilagineo, e in casi più rari si sviluppano come tumori molli, a cavolfiore (Bourgeret e Cossy [3], Miodowski [30]); eccezionalmente, come nell'osservazione di Huguenin [33], sono villosi e con grande tendenza a dare emorragie. In nessun caso si osservava macroscopicamente un tessuto di aspetto cicatriziale e così esteso come in quello da me descritto.

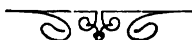
La diagnosi microscopica nei casi studiati istologicamente fu per lo più quella di carcinoma e di adeno-carcinoma in forma alveolare o tubulare, e anche d'adenoma, come nel caso di Pepere [24]. Essenzialmente si tratta della comune forma di carcinoma proveniente da epitelii cilindrici, con formazione di tubuli ed alveoli, tappezzati da cellule cubiche o cilindriche, e anche di zaffi solidi più o meno irregolari, invadenti il connettivo. Scarse le metastasi, e per lo più al fegato o alle ghiandole linfatiche; ciò che è in rapporto con la sede del tu-

more, il quale uccide prima per l'ostacolo che pone al deflusso della bile e la conseguente colemia, che non per la cachessia da esso derivante.

Nel caso da me osservato, la struttura affatto speciale dipende dalla precedenza di un processo infiammatorio interessante anche il fegato e al quale sono legate l'abbondante proliferazione di canalini biliari e la formazione delle cisti.

Quanto all'origine di questi tumori dall'epitelio di rivestimento dei dotti o da quello delle ghiandole, i più, come Howald, Pepere, ecc. ritengono che in queste ultime debba trovarsi il punto di partenza; altri invece sostengono l'opinione opposta (Bruno). La questione potrebbe forse risolversi per un dato caso, quando fosse possibile cogliere uno stadio del tutto iniziale; ma, come ho affermato per la mia osservazione, credo anche per le altre che entrambe le ipotesi possano essere sostenibili, trattandosi di carcinoma che proviene da epitelii cilindrici.

Quanto alla importanza eventuale dei calcoli biliari dal punto di vista eziologico, 11 volte su 34 casi (cioè nel 32 %) si sono riscontrati calcoli nella cistifellea; ma poichè questa era per lo più dilatata anche nei casi in cui si riscontrarono calcoli, è lecito ritenere che questi rappresentino spesso un fatto secondario. La questione del momento eziologico è, del resto, la più difficile e per lo più impossibile a risolversi nei carcinomi dei dotti biliari, come in tutti gli altri tumori maligni.



INDICE BIBLIOGRAFICO

dei casi di carcinoma dei grossi dotti biliari al loro punto di confluenza

---

1. Laugier, *Bull. de la Soc. Anat.* Paris, 1867.
2. Chouppe, *Bull. de la Soc. Anat.* Paris. 1872.
3. Bourgeret et Cossy, *Bull. de la Soc. Anat.* Paris. 1873.
4. Aufrecht. Pathologische Mitteilungen I. Heft, 1881.
5. Lang, Vier Fälle von Gallenblasencarcinom. *In.-Diss. Halle*, 1881, Fall 4.
6. Bernheim et Simon, *Rev. méd. de l'Est.*. 1887.
7. Niemeyer, Ein Beitrag zur Kasuistik der Geschwülste der Gallenblase und Gallenwege. *In.-Diss. Würzburg* 1888.
8. Ormerod, Trans. of the path. Soc. of London. 1888, p. 145.
9. Moore, id. p. 142.
10. Dieckmann, Ueber das primäre Carcinom des D. choledochus, *In.-Diss. München*, 1889.
11. Howald, Das primäre Carcinom des D. hepaticus und choledochus. *In.-Diss. Bern*, 1890.
12. Jourdan, *Bull. Soc. Anat.*, Paris, 1891, p. 323.
13. Benner, Ein Fall von Gallenstaüungscirrhose der Leber nach primärem Adenocarcinom im D. choledochus. *In.-Diss. Halle*, 1892.
14. Bohnstedt, Die Differentialdiagnose zwischen dem durch Gallenstein und dem durch Tumor bedingten Verschluss des D. choledochus. *In.-Diss.*, *Halle*, 1893.
15. De la Camp, Das primäre Carcinom der Gallengänge. *In.-Diss. Leipzig*, 1895, caso 3°.
16. Kehr, Die Chir. Behandl. der Gallensteinkr., 1896.
17. Etienne, cit. in Devic et Gallavardin, obs. XXXI.
18. Jamagiwa, Virch. Arch. Bd. 147 H. 2, S. 137, 1897.

19-20. Lecéne et Pagniez, *Arch. Gén. de Méd.*, févr. 1901.

21. Devic et Gallavardin, *Revue de méd.*, 1901, obs. II, p. 562.
22. Kleinertz, Zwei primäre Krebse der Gallenwege. *In.-Diss. Kiel*, 1901.
23. Bruno, *La Clinica Medica italiana*, 1901, p. 164.
24. Pepere, I tumori maligni primarii del fegato. Napoli, V. Pasquale, 1902, oss. VI.
25. Tesson, *Bull. Soc. Anat.* Paris, 1902, p. 141.
26. Uliszewski, Ueber primäres Carcinom der Gallengänge. *In.-Diss. Greifswald*, 1902. Caso 2°.
27-28. Häni, Ueber das primäre Carcinom der Gallenwege. *Aarau* 1902, casi 5° e 6°.
29-30. Miodowski, *Virch. Arch.* Bd. 169-1902. Casi 2° e 3°.
31. Planteau et Cochez. *Revue de méd.* 1903, N. 1.
32. Kehr, *Münch. med. Woch.*, 1903, N. 3.
33. Huguenin, *Virch. Arch.*, 1903, Bd. 173, N. 3.



Spiegazione delle figure.

Fig. 1. Leitz. Oc. 1. Ob. 3. Porzione di tumore in vicinanza del lume dell'epatico. *a*) Lume dell'epatico. *b*) Cavità tappezzata da epitelio cilindrico proliferato atipicamente. *c*) Elementi carcinomatosi invadenti irregolarmente lo stroma. *d*) Canalicoli biliari neoformati.

Fig. 2. Leitz. Oc. 1. Ob. 2. Tessuto confinante col fegato. *a*) Fegato necrotico. *b*) Canalicoli biliari in proliferazione. *c*) Cavità tappezzate di epitelio cubico. *d*) Cavità rivestite di epitelio cilindrico alto. *e*) Gruppi di cellule atipiche. *f*) Vasi. Nello stroma piccoli accumuli di linfociti.

Fig. 3. — Leitz. Oc. 1. Ob. 7. Zaffi di cellule carcinomatose invadenti il connettivo sclerotico.

Fig. 4. Leitz. Oc. 1. Ob. 3. Metastasi in ghiandola linfatica.

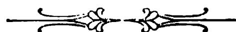




Fig. 1

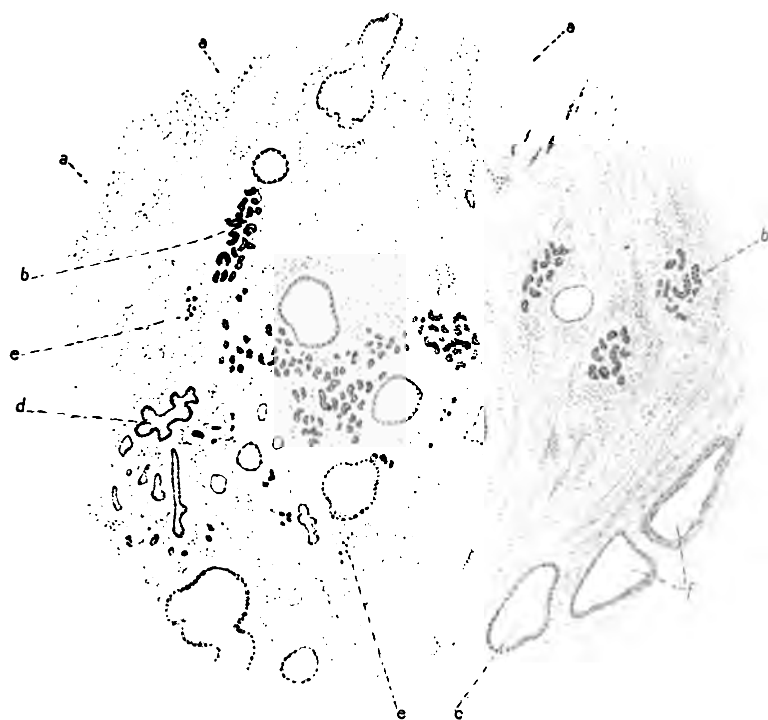


Fig. 2



Fig. 3

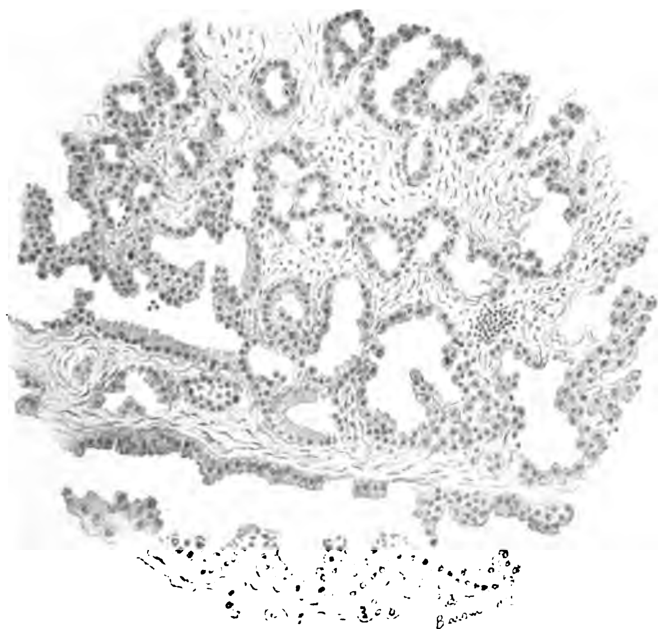


Fig. 4

Stabilimento Tipografico G. Capella - Ciriè

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 24.

Laboratorio di Patologia generale della R. Università di Torino
(diretto dal Prof. Morpurgo)

Dottor **Ugo LOMBROSO**

SULL'ORIGINE DEL GRASSO DELLE FECI DEI CANI SPANCREATIZZATI

In una nota precedente (1), m'ero occupato dell'assorbimento del grasso, dopo la legatura e recisione dei dotti pancreatici e dopo l'estirpazione della ghiandola precedentemente isolata dall'intestino. Avevo in quella nota fatto rilevare come nel primo caso si avesse un cospicuo assorbimento del grasso, mentre nel secondo comparisse nelle feci una quantità di grasso uguale a quella somministrata cogli alimenti (2), e come la differente conseguenza dopo l'uno o l'altro atto operativo non potesse essere attribuita ad un diverso comportamento della lipolisi intestinale.

(1) V. Sulla funzione del pancreas nell'assorbimento del grasso. *Archivio per le Scienze Mediche*, 1904.

(2) Questa mia affermazione fu erroneamente riferita in alcune recensioni della citata mia nota, essendo stata interpretata la comparsa del grasso nelle feci in quantità uguale a quella del grasso introdotto. come l'espressione dell'eliminazione totale del grasso alimentare. Il contenuto del presente lavoro servirà a chiarire che la formula generale da me addottata aveva una vera ragione di essere, e che la comparsa del grasso nelle feci non corrisponde in tutto all'eliminazione del grasso alimentare.

Questo chiarimento gioverà a togliere ogni contraddizione fra i riassunti del mio lavoro precedente e le conclusioni di questo.

Avevo, inoltre, in quell'occasione accennato alla possibilità che, dopo l'estirpazione del pancreas, precedentemente operato di legatura e recisione dei dotti, si trovi nelle feci una quantità di grasso superiore a quella introdotta.

Questo reperto, che dapprincipio m'era sembrato assurdo e che avevo supposto dovuto a qualche errore nella dosatura dell'alimento, richiamò per la sua relativa frequenza tutta la mia attenzione e mi indusse a farne oggetto di particolare osservazione via via che andavo operando estirpazioni di pancreas nei cani.

Dapprima renderò conto di quattro esperienze nelle quali, subito dopo l'estirpazione del pancreas o poco dopo di essa, comparve nelle feci una quantità di grasso assai maggiore di quella somministrata.

I. *Cane femmina*, Chgr. 6.800, 11 ottobre 1902. Esportazione del pancreas 80 giorni dopo aver legati e recisi i dotti pancreatici.

Dal 13 ottobre al 18 ottobre 1892. Grassi alimentari gr. 104 (24 gr. grasso contenuto nella carne di cavallo, 80 grammi grasso bove). Grassi eliminati gr. 128.

II. *Cane femmina*, Chgr. 5.500, 27 maggio 1903. Esportazione del pancreas 56 giorni dopo aver legati e recisi i dotti pancreatici.

Dal 28 maggio al 2 giugno 1903. Grassi alimentari gr. 133 (grasso contenuto nella carne di cavallo gr. 33, grasso bove gr. 100). Grassi eliminati gr. 151.

III. *Cane*, Chgr. 8.800, 23 febbraio 1904. Esportazione del pancreas 90 giorni dopo aver legati e recisi i dotti pancreatici.

Dal 24 al 28 febbraio 1904 grassi alimentari gr. 104 (grasso contenuto nella carne di cavallo gr. 24, grasso di bove gr. 80). Grassi eliminati gr. 128. Dal 28 febbraio al 2 marzo 1904, grassi alimentari gr. 18 (contenuti nella carne di cavallo). Grassi eliminati gr. 91.

IV. *Cane*, Chgr. 7.400, 16 aprile 1903. Esportazione del pancreas 75 giorni dopo aver legato e reciso il dotto Wirsunghiano (due terzi del pancreas sono estremamente atrofici, un terzo è normale).

Dal 18 al 26 aprile grassi alimentari gr. 24 (contenuto nella carne di cavallo). Grasso eliminato grammi 38. Dal 26 marzo al 29 aprile, grasso alimentare gr. 10 (contenuto nella carne di cavallo). Grasso emesso gr. 46. Dal 29 aprile al 6 maggio grassi alimentari gr. 0,9 (contenuti in 300 gr. albume d'uovo somministrato il 30 aprile ed il 1 maggio). Dopo l'animale vien lasciato digiuno

sino al 6 maggio). Grassi eliminati gr. 51. (L'animale vien sacrificato il 6 maggio. Dal 20 al 26 aprile avevo iniettato nel peritoneo 55 gr. di iodipina che ritrovai in gran parte all'autopsia).

Un'emissione di grasso in quantità superiore a quella introdotta mi si presentò inoltre in due casi, nei quali, dopo l'estirpazione del pancreas, operai l'introduzione per via gastrica o per via sottocutanea o endovenosa di pancreas e rispettivamente di succo pancreatico.

Su questi esperimenti, sulla loro origine e sull'interpretazione del loro esito non mi fermerò per il momento, bastandomi di avere rilevato il fenomeno dell'eliminazione di grasso in eccesso.

V. *Cane*, Chgr. 5,50, 20 maggio 1904. Esportazione del pancreas 20 giorni dopo aver legato e recisi i dotti pancreatici.

Dal 21 al 25 maggio, grasso alimentare gr. 86 (70 gr. olio mandorle dolci, 16 gr. grasso contenuto nella carne di cavallo). Grasso eliminato gr. 79. Dal 25 al 28 maggio, grassi alimentari gr. 48, grassi eliminati gr. 40,1. Dal 28 maggio al 1° giugno, grassi alimentari gr. 57, grassi eliminati gr. 76. Dal 1° al 6 giugno, grassi alimentari gr. 48, grassi eliminati gr. 171. (Durante l'esperimento vennero iniettati a questo cane 60 cc. secreto pancreatico non proteolitico sotto cute e nel peritoneo e 200 cc. di tale secreto direttamente nelle giugulari).

VI. *Cane femmina*, Chgr. 6,100. Spancreatizzato 100 giorni dopo legatura del dotto Wirsunghiano il 24 settembre 1902.

Dal 7 settembre al 4 ottobre 1902, grasso alimentare gr. 145. (Vien somministrato pancreas mescolato all'alimentazione), grassi eliminati gr. 118,6. Dal 4 al 9 ottobre grasso alimentare gr. 90, grasso eliminato gr. 110,9. Lo stesso, nutrito per un mese di seguito, dal 15 ottobre al 15 novembre, con latte, assorbì nei primi quindici giorni una discreta quantità di grasso (52 gr.) ma nella seconda quindicina eliminò una quantità di grasso tale, che la quantità di grasso eliminato in tutto il mese eguagliava la quantità di grasso alimentare.

Dalle esperienze esposte risulta dunque che nelle feci di cani spancreatizzati è possibile trovare grasso in quantità superiore alla quantità del grasso alimentare. Il rigetto di tutto il grasso alimentare non basta quindi, in questi casi, a spiegare la presenza di tale grasso nelle feci, ma è neces-

sario ammettere che del grasso d'origine non alimentare possa in qualche modo giungere nelle feci di questi animali.

Che del grasso d'origine non alimentare possa giungere nelle feci, fu già da molti Autori affermato: p. es., Voit, Savas, Ogneff ed altri, avendo trovato nella bile sì rilevante quantità di grasso, e veduto nell'epitelio delle ghiandole pepto-e mucogastriche e di quelle del Brunner granuli di grasso, ritennero che quel grasso venisse eliminato nel tubo gastro-enterico; Müller, Luciani ed altri, trovarono una conferma di queste ipotesi nel fatto che le feci di animali digiunanti contengono del grasso.

Di questi referti e di queste ipotesi non venne però tenuto conto, in generale, nelle ricerche sul ricambio del grasso; poichè la quantità di grasso di origine diversa da quella alimentare parve così esigua da poter essere trascurata.

I risultati delle mie ricerche, senza aggiungere dati precisi relativi ai luoghi di origine ed alle vie di eliminazione del grasso non alimentare che si trova nelle feci, contengono la dimostrazione che una tale eliminazione può esistere e che in seguito all'estirpazione del pancreas essa può venire in assai alto grado aumentata.

* * *

Ammesso che, dopo l'estirpazione del pancreas, l'organismo possa eliminare del grasso che non era stato direttamente introdotto coll'alimento, sorgeva naturalmente il dubbio che, anche nei casi nei quali la quantità del grasso ritrovato nelle feci non eccedeva quella del grasso introdotto, una parte del primo potesse essere attribuito a grasso d'origine non alimentare.

Al fine di risolvere questo dubbio ho istituito alcuni esperimenti di alimentazione con grassi a basso punto di fusione o con acido oleico, allo scopo di stabilire se il grasso che compare nelle feci dei cani spancreatizzati sia per i suoi caratteri corrispondente a quello introdotto. Somministrai per tale scopo a quattro cani spancreatizzati olio di mandorle dolci ed acido oleico, grassi che, come si sa, hanno la più bassa temperatura di fusione fra tutti i grassi.

I. *Cane*, peso Chgr. 5,500, 20 maggio 1894. Esportazione del pancreas 20 giorni dopo aver legati e recisi i dotti pancreatici.

Dal 21 al 25 maggio, grasso alimentare gr. 86 (70 gr. olio mandorle dolci, 16 gr. grasso contenuto nella carne di cavallo). Grasso eliminato gr. 79, fonde a 29-30° C. Il grasso di cavallo fonde a 30° C. Olio di mandorle dolci fonde a - 4° C.

II. *Cane femmina*, peso Chgr. 5,200, 2 giugno 1904. Esportazione 4/5 del pancreas ed 1/5 vien innestato sotto cute.

Dal 3 al 6 giugno, grasso alimentare gr. 83,5 (80 gr. olio mandorle dolci, 3,5 gr. grasso contenuto nel pane ed albume d'uovo). Grasso eliminato gr. 85, fonde a 28-30° C.

III. *Cane maschio*, peso Chgr. 7,100, 23 giugno 1904. Esportazione pancreas 30 giorni dopo legatura e recisione dotti pancreatici.

Dal 25 al 29 giugno grasso alimentare gr. 104,9 (100 olio mandorle dolci, 4,7 grasso contenuto nel pane ed albume d'uovo). Grasso eliminato gr. 98, fonde a 22-25° C.

IV. *Cane femmina*, peso Chgr. 6,400, 2 agosto 1904. Esportazione di circa mezzo pancreas. Il rimanente vien trasportato sotto la cute addominale. 23 agosto. Esportazione del rimanente pancreas.

Dal 24 al 28 agosto, grasso alimentare gr. 83,5 (80 gr. olio mandorle dolci, 3,5 gr. grasso contenuto nel pane ed albume d'uovo). Grasso eliminato gr. 88, fonde a 15-17° C.

Dal 28 agosto al 1° settembre, grasso alimentare gr. 83,5 (80 gr. acido oleico depurato, 3,5 gr. grasso contenuto nel pane ed albume d'uovo). Grasso eliminato gr. 74, fonde a 24-26° C.

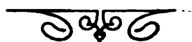
Da queste esperienze risulta che il grasso eliminato con le feci dai cani spancreatizzati ha dei caratteri differenti da quelli del grasso introdotto.

Il fatto che il grasso delle feci abbia un punto di fusione più alto di quello del grasso introdotto con gli alimenti, esiste invero anche in condizioni normali e fu spiegato coll'ipotesi che l'assorbimento da parte dell'intestino sia elettivo, si operi a preferenza sui grassi a basso punto di fusione, e che, per conseguenza, con le feci vengano rigettati i grassi meno fusibili. Questa ipotesi, però, sulla cui attendibilità non credo opportuno di entrare a discutere in questo momento, non vale certamente a spiegare il fenomeno che ho rilevato nei cani spancreatizzati.

Poichè, da un lato, con l'introduzione di olio di mandorle

dolci, o acido oleico puro ho esclusa la possibilità di una cernita fra grassi con diverso punto di fusione da parte dell'intestino; e dall'altra, con l'aver trovato che la quantità del grasso eliminato con le feci corrisponde a quella del grasso introdotto, ed anche la sorpassa, ho dimostrato direttamente che l'alterazione qualitativa del grasso delle feci non può dipendere semplicemente dalla sottrazione dei grassi più fusibili.

Il grasso emesso con le feci dai cani spancreatizzati non può essere dunque tutto d'origine alimentare, ma deve in parte provenire dall'organismo, e, per conseguenza, l'eliminazione di una quantità di grasso pari a quella introdotta non esclude che sia avvenuto assorbimento di grasso alimentare.



ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 25.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Torino
(diretto dal Prof. Foà)

Dottor **Francesco VARALDO**

SULLE VIE DI DIFFUSIONE DELLE INFEZIONI GENITALI

Tra le vie naturali per l'infezione tubercolare, oltre all'apparato respiratorio, alle tonsille, al tubo digerente, speciale importanza è stata attribuita alle vie urogenitali e particolarmente all'apparato sessuale femminile. La tubercolosi di origine genitale è stata oggetto di ampie discussioni, e, se oggi può dirsi universalmente accettata, altre osservazioni ed indagini sperimentali sono tuttora necessarie per dilucidare quali influenze possono favorire questo mezzo di infezione, come ne avvenga lo sviluppo ed il suo diffondersi nell'organismo.

Il commercio sessuale, il parto, il puerperio, i numerosi atti operativi o diagnostici d'indole ostetrica o ginecologica, la masturbazione, sono tanti momenti favorevoli a spiegarci come possa avvenire l'inoculazione e lo sviluppo di una tubercolosi primaria dei genitali della donna. Sono tanti ormai i casi di tubercolosi primaria dei genitali femminili riferiti da clinici e da anatomo-patologi, che io mi limito a citare i più importanti (Hegar, Derville, Foà, Kauffmann, Friedländer, Orthmann, Emanuel, Aman, Veit, Glockner, Pfannenstiel, Bernheim, Spinelli, Merletti, Ferrari), senza riferire di alcuno in modo speciale, perchè tutti abbastanza dimostrativi. Ricordo solo che furono descritti casi appartenenti a tutte le epoche della vita e che anche della infanzia nessun periodo è risparmiato (vedi i casi di Mosler,

Baumgarten, Demme, Sippel, Moas, Schenk, Küttner, Schmitz, Karajan).

I dati clinici ci danno già sufficiente ragione di ammettere la possibilità del contagio tubercolare, a mezzo del coito, dal maschio alla femmina o viceversa, e questo non può più essere messo in dubbio, quando esista nell'uno e nell'altro la tubercolosi urogenitale. Lo stesso non possiamo dire a proposito della presenza dei bacilli tubercolari nello sperma dei tisici, con organi genito-urinari sani, come risultò dalle ricerche di Curt Jani, Spano, Martin, Sirena e Pernice, ecc., perchè è negata in modo assoluto da altri osservatori, (Westermeiher, Rohlff) e fra essi da Dobroklonsky, il quale provò che lo sperma dei tisici, iniettato in cavie, non dà mai tubercolosi. E' possibile spiegare l'affermazione dei primi colla invasione post-mortale dei bacilli nelle vescichette seminali o per difetto di tecnica nella raccolta del materiale.

La possibilità del contagio in modo diverso che non il coito è ovvia, quando in qualsiasi modo si trasporti materiale specificamente infetto a contatto o nell'interno dei genitali, e lo dimostrano i casi sopracitati di tubercolosi primaria nell'infanzia, in alcuni dei quali fu anche possibile mettere in evidenza il mezzo di contagio (Cornet, Demme, Morson, Spinelli).

A conforto della clinica e della anatomia patologica non mancano sull'argomento le ricerche sperimentali, che anzi sono abbastanza numerose (Verneuil, Fernet, ecc.), onde anche qui mi limito nella esposizione alle più interessanti. Gärtner provoca la tubercolosi del testicolo in conigli maschi e provoca l'infezione delle femmine mediante il coito. Eber riferisce di un toro, che, per contagio sessuale, è colpito da tubercolosi all'apice della verga.

Sulla contagiosità dello sperma degli animali tubercolotici, senza lesioni genitali, fecero ricerche sperimentali Sirena e Pernice, Maffucci, il quale ultimo, solo coll'iniezione di culture pure nella vena safena, ottenne risultato positivo.

Un'altra serie di numerose ricerche si propongono di stabilire se culture pure di bacilli di Koch, introdotte in vagina e nelle corna dell'utero, senza o con precedenti lesioni

della mucosa, sono in grado di determinare alterazioni tubercolari. I risultati di queste ricerche non sono concordi. Secondo alcuni sperimentatori perchè i bacilli possano attecchire, specialmente sulla parete della vagina, sarebbe necessaria una lesione (Williams, Guzzoni, Popoff, Gorowitz); altri Autori invece, fra cui, per esempio, Peraire, Cornil e Dobroklonsky, evitarono nelle loro ricerche ogni più piccola lesione e ciononostante ottennero risultati positivi. Gli Autori non sono maggiormente d'accordo su ciò che si riferisce all'effetto della introduzione dei bacilli di Koch nelle corna dell'utero; la stessa Gorowitz, sperimentando sulle cavie e sui conigli, con lo stesso materiale e colla stessa tecnica, ottiene risultati positivi nelle prime, negativi nei secondi.

Una circostanza, che da tutte queste esperienze risalta chiaramente, è l'influenza favorevole che le lesioni locali (soluzioni di continuo, processi infiammatori, irritazioni con tintura di iodio, caustici, ecc.), dimostrano avere sull'attecchimento e sviluppo del virus tubercolare nei genitali della femmina. Osservazione questa che pure non è sfuggita ai clinici, tra i quali Hegar, Klebs e Schuchardt, che, dopo aver messo in evidenza l'effetto predisponente che può avere l'infezione gonorroica, affermano che la tubercolosi per lo più si inoculi direttamente nelle vie genitali come infezione mista coll'ulcera venerea o col gonococco, ed emettono ancora il dubbio che questo possa risvegliare una tubercolosi latente dei genitali.

Tutti in generale fanno inoltre accenno all'influenza che può esercitare lo stato puerperale sulla patogenesi e sul decorso della tubercolosi genitale primitiva, ma, dei casi riferiti, pochi sono quelli in cui è dimostrata una relazione fra stato puerperale ed infezione; anzi, sono per dire, in nessuno di essi è messo in evidenza un nesso patogenetico, mentre sonvi esempi di particolari diffusioni della tubercolosi genitale determinate da una gravidanza o da un puerperio (Merletti, Westenhoeffer) e sono abbastanza numerosi i casi di tubercolosi secondaria discendente, che ha invaso l'apparato genitale in seguito ad una gravidanza o ad un puerperio (Voigt, Cova).

Quale influenza può avere lo stato puerperale sulla patogenesi di una tubercolosi d'origine genitale, come e per quali vie può diffondersi all'organismo il virus, che ha trovato la sua porta d'ingresso nell'apparato sessuale femminile?

Questo l'importante quesito, che interessa non solo il ginecologo, ma che fa parte dello studio di uno dei più gravi problemi di natura sanitaria, la profilassi della tubercolosi. Su questo argomento, che nel campo sperimentale ha trovato finora scarso contributo, io ho intrapreso alcune ricerche, suggerito e validamente coadiuvato dal consiglio dell'illustre maestro prof. P. Foà, al quale riconoscente rendo le dovute grazie.



Come animale da esperimento ho scelto il coniglio, il quale, essendo meno della cavia recettivo all'infezione, meglio si presta a studiare il momento di maggiore o minore disposizione all'attecchimento del virus inoculato ed il modo di diffondersi nell'organismo: non ho trascurato però di far alcune esperienze di confronto sulla cavia.

Come materiale infettante ho usato culture di tubercolosi umana e bovina, di provata virulenza: dai tubi di agar glicerinato toglievo una piccola crosta tubercolare, che stemperavo in 5 cm.³ di acqua sterile: quindi per via vaginale, col mezzo di un catetere, portavo nelle corna uterine mezzo od 1 cm.³ di quella diluzione di bacilli: altre volte con aggiunta di polvere di carbone sterilizzato, altre volte ancora usavo di una striscia di garza sterilizzata e impregnata in detta diluizione: in questo caso la garza veniva contemporaneamente fissata alle pareti uterine da un punto di sutura, applicato per via laparotomica.

Per maggior facilità e garanzia di esperimento, operando sui corni uterini, l'operatore guidava e sorvegliava il catetere per via laparotomica, mentre l'assistente si occupava di spingerlo per la vagina e di fare l'iniezione.

Il catetere, la siringa e così tutto il materiale di operazione si sterilizzava alla bollitura o all'autoclave: usai di

tutte le cautele di asepsi e di antisepsi, che l'atto operativo richiedeva e mi attenni solo a quelle esperienze, in cui l'atto operativo e il decorso post-operatorio furono perfettamente regolari e privi di inconvenienti.

Per lo scopo che mi ero prefisso, valendomi sempre della tecnica sopradescritta, infettai dello stesso materiale e rispettivamente nella stessa dose, coniglie puerpere, coniglie gravide e coniglie normali.

Il maggior numero di esperienze è dato da quelle, in cui l'operazione venne praticata subito dopo il parto. Sono 14 coniglie, di cui 9 infettate con semplice diluizione di bacilli, 3 con la stessa, più polvere di carbone, e 2 con garza impregnata di tubercolosi.

Nelle prime due prove feci uso di una dose eccessiva, circa 3 cm.^{3} di diluizione (tuberc. umana) in una, diluizione (tuberc. bovina) e polvere di carbone nell'altra. La prima morì dopo 65 giorni con totale infiltrazione caseosa del corno uterino infetto e della vagina, noduli tubercolari all'altro corno, alla vulva, estesa tubercolosi polmonare, tubercoli al fegato ed ai reni; la seconda morì dopo 15 giorni senza lesioni apprezzabili. Queste due prime prove e qualche altra, di cui non riferisco perchè di tecnica non rigorosa, mi convinsero della necessità di usare dosi minime e della sufficente virulenza della cultura di tubercolosi umana. Diedi quindi la preferenza a quest'ultima e mi attenni alla dose da $^1/_2$ ad 1 cm.^{3} della diluizione detta, che talvolta, per facilità di tecnica, iniettavo con aggiunta di acqua sterile.

Le coniglie vennero sacrificate a varia epoca: solamente due già al 20° giorno ed in queste, alla necroscopia, non ebbi a rilevare alcuna lesione localmente, mentre in una di esse già esistevano evidenti alla superficie pleurale del polmone alcuni noduli tubercolari, caratteristici, per il loro aspetto grigio rossastro, trasparenti: in questa l'esame istologico confermò la diagnosi rispetto al polmone e non rivelò lesioni specifiche all'utero. Nell'altra, che era stata infetta con diluizione di bacilli e polvere di carbone, osservando al microscopio sezioni longitudinali del corno uterino infetto, l'epitelio della mucosa appare ovunque continuo e regolare; al disotto

di esso, infiltrate fra gli elementi, si scorgono particelle di carbone ; attorno ad esse, ed anche sparsi nello spessore della mucosa e dello strato muscolare interno, appaiono piccoli focolai di infiltrazione con leucociti poli- e mononucleari e con qualche plasmacellula alla periferia, in alcuni dei quali la colorazione specifica mette in evidenza numerosi bacilli di Koch.

Sotto l'epitelio ancora, nello spessore della mucosa, esistono grosse masse di cellule giganti, a protoplasma abbondantissimo, omogeneo, a contorni irregolari, con numerosi nuclei riuniti o sparsi (Fremdenkörperriesenzellen).

Nei gangli periuterini (alla biforcazione dell'aorta, retroperitoneali) colla colorazione Ziehl-Neelsen si distingue la presenza di bacilli tubercolari.

Le altre dieci coniglie vennero uccise 30-60 giorni dopo la infezione. Ogniqualvolta insieme all'agente tubercolare rimasero nell'utero corpi estranei ne seguì costantemente una metrite specifica con infiltrazione caseosa dei gangli periuterini ed estesa tubercolosi polmonare. Non fu così per i casi in cui si iniettò la semplice diluizione di bacilli, che tre volte rimase senza effetto nell'utero, mentre non mancò mai lo sviluppo di una tubercolosi polmonare: eccezionalmente si riscontrarono tubercoli negli altri visceri e nel corno uterino non infetto. Nell'utero non si ripetè più il caso di osservare una diffusa infiltrazione tubercolare, ma solo tubercoli sparsi nelle pareti uterine, nello spessore della mucosa e degli strati muscolari.

Microscopicamente presentano la struttura tipica del tubercolo con degenerazione caseosa al centro ed infiltrazione di numerose cellule embrionarie alla periferia: scarsissime le cellule giganti.

La tubercolosi polmonare più spesso si presentò sotto forma miliare, in cui la superficie pleurale del polmone mostra ovunque, particolarmente al lobo superiore, piccoli nodi grigio rossastri, che in qualche punto confluiscono tra loro e nei casi più avanzati (50-60 giorni) formano nodi più grossi, rilevati sulla superficie del polmone, assai consistenti e con aspetto grigio-biancastro. In due casi (a 45 ed a 50 giorni) le due metà polmonari erano in alto grado alterate: i due

terzi del polmone, e precisamente i 2|3 superiori, avevano già un aspetto grigio-biancastro per conglomeramento tubercolare. I gangli peribronchiali relativamente poco ingrossati.

Microscopicamente, a piccolo ingrandimento, si vedono sparse qua e là regioni di estese alterazioni tubercolari, che danno l'aspetto di un principio di caseificazione. Nei vasi un ispessimento dell'avventizia e dell'intima. A maggiore ingrandimento si lasciano distinguere le cellule epitelioidi, e l'infiltrazione parvicellulare appare costituita sopratutto di leucociti mononucleari. Questi leucociti in certi punti hanno perso il contorno dei loro nuclei e comincia a manifestarsi la caseificazione.

***

Tre cavie infettate egualmente, subito dopo il parto, le uccido dopo 25-30-35 giorni ed in tutte constato all'autopsia: metrite specifica, infiltrazione dei gangli periuterini, milza assai aumentata di volume, ingorgata di sangue bruno-scuro ed infarcita di granulazioni tubercolari; granulazioni simili, più piccole, nel fegato e nei polmoni. Uno degli animali fa eccezione per la tubercolosi polmonare, che negli altri è pure limitatissima e difficilmente rilevabile ad occhio nudo.

***

Con le stesse modalità sopradescritte, mediante semplice diluizione di bacilli, infettai tre coniglie nel corso della gravidanza, e precisamente due nella prima metà di gestazione ed una pressochè a termine: nelle due prime il corno infettato conteneva due soli nodi gravidici. Il catetere venne spinto fra le membrane ovulari e le pareti uterine, senza dar luogo a rottura del sacco. Avvenne l'aborto dopo qualche giorno: la coniglia gravida a termine partorì, a tre giorni dall'infezione, sette feti, di cui uno in via di macerazione e sei vivi. Sacrificati gli animali dopo circa 40 giorni, si constatò in tutti la metrite specifica e la tubercolosi polmonare, con la distinzione però che, mentre nelle prime due apparivano li-

mitate le lesioni locali e assai estesa la tubercolosi polmonare (il lobo superiore era completamente ammalato), nella terza invece si constatò estese lesioni specifiche nel corno uterino infetto, presenza di tubercoli all'altro corno ed alla vagina, imponente infiltrazione tubercolare dei gangli periuterini, e per contro rarissimi noduli alla superficie pleurale del polmone. Nelle une e nell'altra i gangli peribronchiali sono relativamente poco aumentati in volume.

***

Le esperienze su coniglie normali sono in numero di sei. di cui quattro infettate con diluizione semplice di bacilli e due con aggiunta di polvere di carbone. La dose impiegata è di circa mezzo cm.^{3}; le coniglie vennero sacrificate dopo 30-60 giorni. Ad eccezione di un' esperienza che rimase con esito affatto negativo, e di una seconda in cui si ebbe tubercolosi locale e polmonare, nelle altre l'autopsia mostrò le lesioni tubercolari localizzate solo all'apparato genitale e rispettivi gangli linfatici.

***

Riferisco ancora due casi interessanti di coniglie, che, infettate con diluizione di bacilli tubercolari durante un puerperio, e dopo 20 giorni messe a contatto col maschio, furono nuovamente pregne e condussero a termine la loro gravidanza. In ambedue i casi l'esame necroscopico rileva la tubercolosi polmonare, che si presenta a grossi nodi sparsi nei varî lobi del polmone, ma le lesioni appaiono molte estese nel campo degli organi genitali, diffuse ad ambedue i corni uterini, alla vagina ed ai gangli periuterini, nei quali è evidentissima ed ampia l'infiltrazione caseosa.

Nello spessore delle pareti uterine esistono sparsi focolai tubercolari, con aspetto evidentemente caseoso.

La metà circa dei feti sono morti ed in via di macerazione ed alcuni di essi ancora allo stato embrionale: nelle placente, anche in quelle più evidentemente alterate, si osservano estese

aree necrotiche, ma non è possibile diagnosticare in esse una vera lesione tubercolare ed anche colla colorazione specifica non vi si distinguono bacilli di Koch.

* * *

Nel complesso di tutte queste esperienze il fatto che più risalta, anche per la sua costanza, è la pronta e vasta diffusione della infezione specifica all'apparato respiratorio: altro fatto più singolare ancora, e, per quanto meno frequente, pure accertato, è il trasporto del virus tubercolare dall'utero puerperale al polmone, senza lasciare in quello alcuna traccia del suo passaggio.

La grande frequenza e predilezione della tubercolosi per il polmone in generale fu sino a questi ultimi anni spiegata riserbando alla teoria della tubercolosi da inalazione il primo posto fra quelle che indicano il mezzo più facile di contagio.

Ad una tale teoria oggi non si nega il suo grande valore, ma essa non è più ammessa ed intesa in tutta quella estensione; le lesioni agli apici non indicano che l'infezione sia necessariamente aerogena: molti fatti sperimentali parlano contro di essa. La tubercolosi polmonare, che noi abbiamo avuto con tanta frequenza ad osservare nel corso delle nostre esperienze, non può trovare la sua ragione nella teoria dell'inalazione, anzi la esclude. E' raro che il coniglio contragga spontaneamente la tubercolosi (Roger), d'altra parte il fatto nelle nostre esperienze, è troppo costante, le lesioni troppo pronte ed estese perchè si possano attribuire a contagio da coabitazione (aggiungo ancora che qualche animale delle nostre esperienze venne anche tenuto isolato in gabbia). Un'altra prova noi la ricaviamo inoltre dai dati delle necroscopie: per il fatto che nei conigli una tubercolosi da inalazione è facile a distinguersi da una tubercolosi inoculata, per la estesa e rapida caseificazione ed ingrossamento delle ghiandole peribronchiali, mentre nel polmone i nodi tubercolari mancano od avvene uno solo caseificato (R. Koch): un tale reperto non si verificò mai nei nostri animali.

E' dunque da ritenersi che nelle nostre esperienze la tu-

bercolosi polmonare sia di origine ematogena o linfatica, ma precipuamente, se non esclusivamente, di origine ematogena: sono per essa il pronto e rapido sviluppo, la frequente diffusione miliare alla superficie del polmone.

Già le autorevoli conclusioni dell'Aufrecht, di Ribbert, e di Baumgarten vengono ad ammettere in tesi generale come un fatto frequente l'origine ematogena della tubercolosi polmonare; ma più d'ogni altra si confà a conforto dei nostri risultati l'esperienza del Baumgarten, il quale, iniettando in vescica bacilli di Koch virulenti, constatò il trasporto dell'infezione dalla vescica illesa ai polmoni, con particolare localizzazione delle lesioni specifiche agli apici. Anche le nostre esperienze ci offrono campo a mettere in evidenza quanto possa essere difficile nella pratica clinica studiare e dimostrare la patogenesi di una tubercolosi dell'organismo e più particolarmente della comune tubercolosi polmonare.

Noi abbiamo portato l' infezione nell' utero puerperale, talvolta non ci fu possibile trovare lesioni nell'apparato genitale, ma sempre si sviluppò la tubercolosi ai polmoni. Il virus può trovare la sua porta d'entrata in una mucosa, la lesione locale può mancare o essere riparata prontamente, il bacillo attraversa la mucosa senza lasciare traccia duratura e va a colonizzare in altre parti dell'organismo: questa possibilità venne già dimostrata sperimentalmente per la congiuntiva (Cornet), per le tonsille (Aufrecht), per la mucosa delle vie digerenti (Behring), delle vie respiratorie (Ribbert), delle vie urinarie (Baumgarten) e anche per la mucosa delle vie genitali era stato rilevato questo fatto in alcune esperienze del prof. Guzzoni. Questo autore sperimentò su cavie, fuori dello stato puerperale, introducendo il materiale infetto in vagina dopo speciali trattamenti e lesioni locali. La giusta interpretazione delle sue esperienze avrebbe potuto trovare due non trascurabili obbiezioni: 1º La cavia è un animale troppo facile all'infezione tubercolare. 2º Gli animali furono uccisi a soli 15 giorni di distanza dall'infezione; il piccolo tubercolo alla vagina o all'utero più difficilmente che non alla milza avrebbe potuto cadere sotto l'osservazione del settore e venire così sottratto all'esame microscopico. Le

nostre esperienze offrirono l'occasione di potere stabilire la prova per il coniglio ed anche a diversa epoca dall'infezione, così che le lesioni locali non avrebbero dovuto sfuggire alla minuta e rigorosa autopsia. Le condizioni ed il momento in cui si praticò l'infezione, le particolari modalità della sua diffusione dimostrarono ancora per quali vie più facilmente si effettui il trasporto a distanza del virus.

In proposito non è qui fuori di luogo fare un'osservazione sulle esperienze del prof. Guzzoni: su quattro esperienze positive per la diffusione a distanza del virus tubercolare, innestato in vagina, una sola volta la lesione specifica colpiva il polmone: e proprio in quell'unico caso la cavia era gravida ed abortì nelle prime 24 ore. Non è lecito supporre che nell'atto del parto, o subito dopo questo, il materiale infettante rimasto in vagina abbia potuto risalire all'utero?

Nelle tre altre esperienze il Guzzoni aveva fatto precedere alla inoculazione profonde lesioni artificiali della mucosa vaginale e risultò un'infiltrazione tubercolare dei gangli periuterini e particolarmente della milza.

***

Se noi mettiamo a confronto le serie di esperienze eseguite in questo mio lavoro: coniglie puerpere, coniglie gravide e coniglie normali, ne appare chiaramente che durante lo stato puerperale è più pronta e più facile la diffusione a distanza del virus tubercolare dagli organi genitali femminili. Nelle coniglie inoculate dopo il parto fu costante la migrazione di bacilli al polmone, ove con maggiore frequenza si sviluppò una tubercolosi miliare diffusa ai vari lobi polmonari: ed è eziandio a queste condizioni d'esperimento che fu possibile constatare la tubercolosi dell'apparato respiratorio, senza la metrite specifica. Anche durante la gravidanza l'infezione genitale diede metastasi ai polmoni, con speciale localizzazione agli apici, ma non mancarono mai lesioni all'utero e, più che in ogni altro caso, si ebbe imponente infiltrazione tubercolare dei gangli periuterini. La tubercolosi rimase invece particolarmente limitata agli organi genitali ed ai prossimi gangli

linfatici, nelle coniglie operate fuori dello stato puerperale: in queste si verificò anche il caso di mancata infezione.

Quale interpretazione dobbiamo noi dare a questi fatti? Le piccole e frequenti lacerazioni vulvari, vaginali e cervicali, che si producono nell'atto del parto sono tante nuove porte di entrata, che ci devono far temere di più le infezioni nei primi giorni del puerperio, ma sopratutto merita considerazione la superficie interna dell'utero, la quale, dopo il parto, per la presenza di numerosi vasi sanguigni e linfatici che trovansi allo scoperto, rappresenta un'enorme superficie assorbente.

I bacteri patogeni passano in circolo, si diffondono in tutto il corpo e noi li ritroviamo poi nei diversi organi ammalati. Noi non sappiamo perchè nella donna un'infezione del puerperio dia luogo in un caso piuttosto ad un'endometrite o ad una parametrite, e in un'altro invece ad una peritonite totale o ad una pelviperitonite circoscritta. Probabilmente ha importanza non solo la virulenza varia dei microorganismi, ma anche e specialmente la diversa via di diffusione dell'infezione. L'infezione portata nell'utero nei primi momenti che succedono al parto, quando ancora molti vasi stanno beanti alla superficie d'inserzione della placenta, può con somma facilità penetrare nelle vene uterine e trasportarsi col circolo sanguigno: il reperto costante osservato al polmone nella prima serie delle nostre esperienze, la speciale disposizione miliare dei tubercoli alla superficie pleurale, il mancato sviluppo del virus nel campo dei genitali, accertato in alcuni casi, è chiara prova del grande potere assorbente dell'utero puerperale e della grande frequenza, con cui in puerperio le infezioni genitali si diffondono per le vie sanguigne.

Clinicamente era già noto come possano verificarsi casi di embolismo gazoso per subitanea penetrazione d'aria nella cavità uterina dopo il parto. Proprio in questi giorni (Luglio 1904, Travaux de l'Institut Pathologique de Lausanne) il De Paul Rembold riferisce il caso di una donna, la quale nei primi giorni dopo un'aborto completo (3° mese) venne, in diverso tempo, sottoposta a due iniezioni endouterine di 10 cm.³ d'olio di trementina. Quasi contemporaneamente all'iniezione, la

paziente accusò un senso di grave bruciore, che risaliva al torace producendo grave tormento nell'interno, quindi era colpita da intensa dispnea e collasso e la seconda volta ne seguì la morte. L'autopsia rivelò numerose piccole aree di necrosi al polmone diffuse ai vari lobi, prevalentemente agli apici, e di natura certamente chimica, da trementina.

***

Il grande potere assorbente del sistema venoso dell'utero puerperale, venne da me constatato anche per altre infezioni. Come già per la tubercolosi, così ripetei analoghe esperienze col bacillo di Friedländer. Operando su coniglie, scelsi a proposito il bacillo di Friedländer, in virtù della nota resistenza organica che quelle offrono all'azione patogena di questo, per cui il bacillo di Friedländer limita la propria attività flogistica nel coniglio all'organo con cui lo si porti a contatto, senza determinare l'insorgenza di fenomeni setticoemici. Gli animali furono operati subito dopo il parto, e come mezzo infettante servì o la semplice cultura in brodo di 24 ore, o questo coll'aggiunta di polvere di carbone o la garza sterile impregnata di coltura fresca di Friedländer portata e fissata nell'utero. I risultati furono costanti per ciascuna delle tre modalità di esperienza.

Iniettando nell'utero puerperale della coniglia anche dosi elevate (4 $cm.^3$) di semplice cultura in brodo, i bacilli venivano in massima parte dalle contrazioni uterine eliminati per la vagina, e, per quanto virulenti, ritenuti in così minima quantità, che la coniglia non dimostrava di soffrirne in alcun modo. Anche localmente, negli animali uccisi dopo 2-4-8-12 giorni, non fu possibile rilevare traccia di un processo inflammatorio in atto alla mucosa uterina, nè fu mai possibile ritrarne più in cultura il microorganismo.

Aggiungendo alla cultura la polvere di carbone sterile e sacrificando l'animale a distanza di vari giorni, rilevai alla mucosa uterina la presenza di numerose e piccole cisti con lieve infiltrazione parvicellulare sotto l'epitelio di rivestimento: una forma di endometrite cistica, che si potrebbe anche spie-

gare coll'azione irritativa e meccanica dei piccoli corpi estranei depositati e infiltrati nell'endometrio. Anche qui non mi riuscì mai di colorare o coltivare il bacillo iniettato.

Fu costante e ben diverso l'esito, allorquando veniva lasciata e fissata nell'utero puerperale una piccola striscia di garza sterile imbevuta della cultura. I bacilli di Friedländer, mantenuti così a contatto della superficie cruenta uterina, venivano assorbiti e portati in circolo in quantità tale da produrre la morte del coniglio in due o tre giorni. All'esame necroscopico rilevavasi localmente una metrite acutissima e dall'utero, dal sangue, dal cuore, dai vari visceri si ritraeva in cultura pura il bacillo di Friedländer virulentissimo.

La quantità di bacilli, che colla garza erano portati nel cavo uterino, difficilmente avrebbe ucciso un coniglio, se iniettati nel peritoneo: nell'utero puerperale per il grande assorbimento per i vasi venosi e linfatici che vi stanno beanti, venivano portati direttamente in circolo, esaltati nella loro virulenza e constantemente causarono la morte dell'animale con bacillemia.

***

Per togliere motivo all'obbiezione che la garza, fissata e mantenuta a lungo nell'utero dopo il parto, potesse di per sè esercitare un'influenza nefasta sull'andamento del puerperio, ho trattato alcune coniglie con le solite modalità di tecnica, fissando nel cavo uterino la sola garza sterile.

Il decorso del puerperio in complesso fu regolare, l'animale non dimostrò particolare sofferenza. Sacrificate le coniglie dopo 4-8-12-15-30 giorni, fatta una sola eccezione, ritrovai sempre la garza in posto, per cui il rispettivo corno dell'utero mi si presentava di un volume anche tre volte superiore a quello dell'altro lato; ma, mentre nei primi giorni anche lo spessore delle pareti uterine appariva di poco aumentato, o per lo meno conservato rispetto a quello del corno libero, a 15 e più a 30 giorni le pareti uterine erano evidentemente assottigliate, cosicchè lasciavano trasparire l'intelaiatura dei fili costituenti la garza. La piccola porzione di corno uterino

situata al di sopra della garza, senza essere molto distesa, era occupata da un liquido denso, di aspetto lattiginoso, costituito da secreto uterino con abbondantissimi epiteli e leucociti: dello stesso liquido erasi pure impregnata la garza.

Anche il caso, per cui ho fatta eccezione, merita di essere ricordato: la garza lasciata fissa nell'utero puerperale era in striscia di lunghezza eccessiva (12 cm.) di modo che occupava anche il collo dell'utero e sporgeva in vagina: le contrazioni uterine riflesse, gli sforzi per l'espulsione del corpo estraneo, fisso nell'interno per un punto di sutura, riuscirono a provocare un'inversione, con triplice invaginazione delle pareti dell'utero puerperale e così la garza col suo punto fisso all'utero erano venuti procidenti nella parte bassa della vagina. Questo il reperto osservato sacrificando l'animale in 12ª giornata: il pezzo fu conservato in toto.

Nell'esame istologico dei pezzi di parete dei corni uterini, in cui, per diverso tempo dopo il parto, rimase fissa in posto la garza sterile, si riscontrarono i diversi stadî di un processo infiammatorio interstiziale. Nel periodo iniziale (dopo 4 giorni) la reazione istologica si può riassumere nella presenza di innumerevoli cellule bianche a funzione fagocitaria; è particolarmente sotto lo strato epiteliale di rivestimento della mucosa che è evidente l'infiltrazione leucocitaria: anche fra le stesse cellule epiteliali si vedono infiltrati leucociti polimorfi.

Dopo 8 giorni, all'infiltrazione leucocitaria si è sostituita l'infiltrazione parvicellulare linfocitaria: la strato muscolare ha conservato il suo spessore: anche fra i varî fasci di fibre si distingue una lieve infiltrazione di linfociti.

Al 15° giorno, mentre persiste l'infiltrazione parvicellulare spiccata al di sotto dell'epitelio, nello spessore della mucosa si vedono sparse abbondantissime plasmacellule, che bene risaltano colla colorazione del Pappenheim.

Dopo 30 giorni, quando cioè si osserva già macroscopicamente un forte assottigliamento della parete uterina distesa: noi rileviamo anche istologicamente un assottigliamento dei varî strati che la compongono; le sezioni longitudinali dell'utero, praticate al limite fra la parte occupata dalla garza

e quella libera, immediatamente sottostante, rendono bene in evidenza la differenza di spessore sia nella mucosa, che nella muscolare. Ovunque la colorazione v. Gieson dimostra la preponderanza del connettivo, che tra i fasci muscolari va sostituendosi alla fibra muscolare in via di atrofia da compressione.

Ho riassunto in breve il quadro delle modificazioni osservate in queste poche esperienze: non mi soffermo a darne una minuta e completa descrizione, chè questa potrà formare argomento di un particolare studio sugli effetti dei corpi estranei nell'utero. In confronto dei lavori già esistenti su tale argomento, particolarmente di Calderini e Ferrari, ricordo in quanto diverse condizioni di esperimento io mi trovo, e per avere operato su uteri puerperali e per non avere nè allacciato nè ferito l'utero, e faccio quindi osservare come io non ottenni nè speciali modificazioni dell'epitelio e tanto meno formazione di cellule deciduali e altre modificazioni gravidiche dell'utero, constatate in parte dall'uno e in parte dall'altro dei suddetti Autori, ma ebbi invece, sarei per dire, un fatto inverso, un' iperinvoluzione delle pareti uterine.

Conclusioni:

1. Il virus tubercolare portato nell'utero delle coniglie può dar luogo ad una metrite specifica e diffondersi nell'organismo;

2. La diffusione del virus a distanza avviene più facilmente durante lo stato puerperale (gravidanza e puerperio): è rara nelle coniglie non gravide e non puerpere;

3. L'infezione dell'utero si trasmette quasi costantemente al polmone, ove spesso dà luogo ad una forma di tubercolosi miliare generale, ed altre volte essa si limita ad un lobo, e prevalentemente al lobo superiore del polmone;

4. Dall'utero puerperale della coniglia il bacillo della tubercolosi può trasportarsi a distanza, al polmone, senza lasciare traccia duratura del suo passaggio nell'apparato genitale;

5. Si deve ammettere che la diffusione del virus a distanza avvenga preferibilmente per le vie sanguigne;

6. L'utero puerperale rappresenta una enorme superficie assorbente, per cui i germi delle malattie da infezione possono con facilità penetrare in circolo e diffondersi ai varî organi, anche esaltando la propria virulenza;

7. I corpi estranei nell'utero puerperale, se asettici, sono causa di un semplice processo infiammatorio interstiziale nelle pareti uterine, se infetti, mantengono l'infezione nell'utero e ne facilitano anche la diffusione all'organismo.

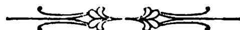
Torino, luglio 1904.



BIBLIOGRAFIA

Aman, *Monatschr. für Geburtsh. u. Gyn.*, 1902.
Aufrecht, *Ziegler's Beiträge*, 1903.
Baumgarten, *Verhandl. der deutsch. path. Gesellsch.* Berlin 1902, pag. 75.
Id., *Virchow's Arch.*, 1884.
Behring, *Deutsche med. Woch.*, 1903-1904.
Bernheim, *Arch. de médecine et chir.*, 1900, Vol. I.
Calderini, *Accademia di Medicina di Torino*, 1888.
Cornet, *Die Tubercolose*, Wien 1900.
Id., *Berl. klin. Wochenschr.*, 1895.
Cova, *Bollett. d. Soc. Tosc. di Ost.*, 1903, N. 2.
Curt Jani, *Virchow's Arch.*, Bd. CIII, 1886.
Cornil, Congrès p. l'étude de la tubercol. Paris 1888.
Demme, *Wiener med. Blätter*, 1887.
Derville, De l'infection tub. par la voie génit. chez la femme. *Thèse de Paris*, 1887.
Dobroklonsky, *Revue de la tuberculose*, 1895, N. 3, pag. 105.
Eber, *Deutsche Zeitschr. f. Tiermed.*, 1893.
Emanuel, *Ergebnisse d. allg. Path.*, 1895, Vol. III.
Ferrari, *Annali di Ostetricia e Ginecologia*, 1903, pag. 456.
Id., idem., 1893, pag. 639.
Foà, *Accad. di Medicina di Torino*, 1892.
Friedländer, *Volkmanns Samml. klin.* Vorträge, N. 64.
Gärtner, *Zeitschr. für Hygiene und Infectionskr.*, 1893, pag. 101.
Glockner, *Beiträge z. Geburtsh. u. Gyn.*, 1902, Vol. 5.
Gorowitz, *Revue de chirurgie*, 1901.
Guzzoni dagli Ancarani, *Rivista di Ostetricia*, 1890.
Hegar, Die Entstehung, Diagnose u. chirurg. Behandl. d. Genitaltuberculose. Stuttgart 1886.
Karajan, *Wiener klin. Woch.*, 1897.
Kauffmann, *Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn.*, Bd. 37.
Klebs, *Ergebnisse d. allg. Path.*, 1895, Vol. III, pag. 296.

Koch, *Ergebnisse d. allg. Path.*, 1892, pag. 924.
Küttner, *Beiträge z. klin. Chir.*, 1896.
Maffucci, *Centralblatt f. allg. Anat. und Path.*, 1894.
Martin, *Monatschr. f. Geb. und Gyn.*, 1902. Vol. 16.
Merletti, *Annali della Soc. St. di Ost.*, Vol. VIII, 901-902.
Moas, *Arch. f. Gyn.*, 1896.
Morson, *Die Tuberculose*, Wien 1900.
Mosler, *Inaug. Dissert.*, Breslau 1883.
Orthmann, *Monatschr. f. Geburtsh. und Gyn.*, 1895.
Peraire, Citato da Brandt (*Inaug.-Diss.* Petersbourg 1891).
Popoff, *Inaug.-Dissert.* St. Petersbourg 1898.
Rembold, Travaux de l'institut path. de Lausanne, Luglio 1904.
Ribbert, *Deutsche med. Woch.*, 1903.
Roger, Trattato sulle malattie infettive, 1904.
Rohlff, *Inaug.-Dissert.* Kiel 1885.
Schenk, *Beiträge zur klin. Chirurgie.* 1896.
Schmitz, Jahresb. für Kinderheilk., 1897.
Schuchardt, *Centralblatt f. Chir.*, N. 32.
Sippel, *Deutsche med. Wochenschr.* 1901, N. 3.
Sirena e Pernice, *Gazzetta degli Ospedali*, 1885.
Spano, *Revue de la tuberculose*, 1893.
Spinelli, *Archivio di Ginecologia*, 1902.
Veit, *Monatschr. f. Geb. u. Gyn.*, 1902, Vol. 16.
Verneuil, *Thèse de Paris* 1880.
Voigt, *Inaug.-Dissert.*, Kiel 1896.
Westenhoeffer, *Deutsche med. Woch.*, 1903, N. 13.
Williams, Tuberculosis of the female gen. Organs, from the John Hopkins Hospital Reports. Vol. III, Baltimore 1892.



ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 26.

Istituto di Anatomia Patologica della Università di Torino
(Prof. P. Foà)

Dott. **Ferruccio VANZETTI**, *Assistente*

CONTRIBUTO
ALLO
STUDIO DELL'ENCEFALITE ACUTA EMORRAGICA

Lo studio dell'encefalite acuta non suppurativa, per la sua rarità, il suo vario aspetto e la difficile distinzione da altri processi patologici cerebrali, fu sino a questi ultimi anni argomento di poche e spesso non complete ricerche, che non portarono ad una conoscenza precisa su molti punti della sua istogenesi ed etiologia. Tornava particolarmente difficile ricondurre questo processo ad unità ed indipendenza anatomica per la diversa forma sotto la quale soleva presentarsi, simulante ora uno stato iperemico, ora un comune stravaso sanguigno, ora un focolaio di rammollimento encefalomalacico; anche microscopicamente non sempre era dato di coglierne il carattere netto inflammatorio, che valesse a differenziarlo decisamente da altre forme simili e stabilisse con certezza una linea di divisione in confronto di processi emorragici e necrotici. Oltre a ciò, molte volte l'elemento etiologico sfuggiva all'indagine del ricercatore, lasciando incerto ed oscuro uno dei criteri più preziosi per risalire alla natura del processo morboso. In base all'osservazione clinica si tendeva però ad ammettere che la sorgente di questa affezione fosse da ricercarsi in fatti di intossicazione e d'infezione che, agendo per via sanguigna sui vasi e sul parenchima cerebrale, vi destassero fenomeni flogistici. L'intima natura della loro azione era però difficilmente determinabile, dacchè nella maggior parte delle

osservazioni non si era giunti a precisare la parte spettante all'elemento tossico o all'elemento infettivo e di frequente nemmeno ad individualizzare la natura dell'agente stesso.

Dal lato istologico il quadro offerto dall'encefalite acuta presentava spesso reperti notevolmente diversi a seconda che prevaleva il fatto iperemico ed emorragico, o il proliferativo o il parenchimatoso: di qui la tendenza di molti AA. a distinguere varie forme di encefalite, designandole col nome di emorragiche, o iperplastiche, o parenchimatose.

Non rifarò lo svolgimento degli studi su questa affezione, dacchè nei diligenti lavori di Oppenheim (1) e di Redlich (2) si trova raccolta buona parte della letteratura in argomento e mi limiterò a ricordare come nel campo delle encefaliti si tenda oggi a distinguere alcuni tipi principali, sebbene non abbiano a fondamento essenziali differenze fra loro, ma appaiano piuttosto legati al nome dell'Autore che per primo ebbe a rilevarle ed a descriverle. Così si distingue ora una encefalite acuta di Vernicke, caratterizzata da un processo acuto emorragico della sostanza grigia centrale del III e IV ventricolo ed un'encefalite acuta di Strümpell, pure a carattere emorragico, ma a localizzazione varia e risiedente talora nei gangli della base, tal'altra nel centro ovale, meno di frequente nella corteccia: la prima sarebbe piuttosto in rapporto ad un'intossicazione, l'altra riconoscerebbe prevalentemente un'origine infettiva, per quanto di diversa e spesso ignota natura. Oltre a ciò nel progresso delle ricerche batteriologiche si vennero affermando altre forme di encefalite dovute ad agenti infettivi ben determinati e che da essi presero nome. Prima e più importante l'encefalite acuta da influenza, studiata da Leichtenstern (3), Foà (4), Pfuhl (5),

(1) Oppenheim, Die Encephalitis, *Nothnagel's Handbuch*, B. III. Th. 3, Wien, 1897.

(2) Redlich, Ueber acute Encephalitis, *Ctrbl. f. Allg. Path.*, Bd. XI, H. 14.

(3) Leichtenstern, Mittheilungen ueber die Influenza-epidemie in Köln. *Deutsche med. Woch.*, 1890.

(4) Foà, Sulle alterazioni del midollo spinale nell'influenza. *Giornale dell'Accademia di med. di Torino.* 1890.

(5) Pfahl. Influenza u. Encephalitis. *Deutsche med. Woch.*, 1895.

Nauverck (1), ecc: essa pure si manifesta sotto forma emorragica e dalle più recenti ricerche apparirebbe in dipendenza ad una localizzazione cerebrale del bacillo di Pfeiffer, più che all'azione delle sue tossine o di infezioni secondarie. Non meno importante per i suoi rapporti eziologici l'encefalite acuta sviluppantesi nel decorso della tubercolosi, che, già accennata da Heyem e da altri, fu riferita da Gavazzeni (2) e da Bombicci (3) alla presenza del bacillo di Koch sia nelle meningi sia nel parenchima cerebrale.

Inoltre focolai di encefalite furono osservati da Klebs (4), Leichtenstern (5), Friedmann (6) nella meningite cerebrospinale e da Hermenau (7) e da Pietra (8) ne fu riscontrato l'agente causale nel diplococco di Fränkel. Così la natura infettiva dell'encefalite andava a poco a poco affermandosi, per quanto le osservazioni rimanessero pur sempre scarse e si limitassero a un numero assai ristretto di casi.

Ad allargare la conoscenza su questa affezione e ad illustrare alcuni particolari sulla sua istogenesi ed eziologia, riferisco qui due casi raccolti nell'Istituto d'Anatomia Patologica e concessimi dalla liberalità del prof. Foà.

Il primo riguarda un ragazzetto di circa nove anni, che da oltre tre settimane era stato accolto all'Ospedale con i segni di un'infezione tifoide. Notevole dal lato clinico fu la

---

(1) Nauverck, Influenza und Encephalitis. *Deutsche med. Woch.* 1895. N. 25.

(2) Gavazzeni, Etiologia e Anatomia Patologica delle encefaliti acute emorragiche. *Policlinico*, Vol. VIII, 1902.

(3) Bombicci. Sull'encefalite acuta emorragica. *Rivista Sperimentale di Freniatria*, Vol. 28.

(4) Klebs, Zur Pathologie der epidemischen Meningitis. *Virchow's Archiv.*, Bd. 34.

(5) Leichtenstern, Ueber primäre acute Encephalitis. *Deutsche med. Woch.*, 1892.

(6) Friedmann, Handbuch der Path. Anatomie des Nervensystems, 1903, Bd. 2.

(7) Hermenau, Beitrag zur Kenntniss der acuten Encephalitis Königsberg, 1897.

(8) Pietra, Intorno alla frequenza dei focolai encefalitici nella meningite cerebro spinale. *Società Medica Chirurgica di Pavia*, 1903.

mitezza dei sintomi intestinali, mantenutasi per tutto il decorso della malattia e la predominanza invece di fatti gravi da parte del sistema nervoso, quali la sonnolenza, l'abbattimento generale, l'ottusità del sensorio, ecc. L'autopsia, praticata durante la rigida stagione invernale dopo circa 20 ore della morte, diede il seguente reperto: calotta cranica di regolare configurazione: libero il seno longitudinale ed i seni della base: dura madre liscia e non tesa: le pie meningi dappertutto trasparenti, abbastanza ricche di sangue. Manca ogni traccia di essudato: elastiche e vuote le arterie del circolo del Willis: all'esame esterno dell'encefalo le circonvoluzioni si palesano dappertutto normali per disposizione, forma e colorito: al taglio della sostanza cerebrale si trovano invece sparsi irregolarmente nel parenchima alcuni focolai di varia grandezza, che spiccano nettamente sul tessuto circostante per il loro colorito rosso vivo: essi presentano nel loro ambito numerosi punticini emorragici più o meno estesi, talora strettamente ravvicinati, tal'altra più rari e distinti, nel mentre il tessuto circostante appare tinto in un rosso pallido diffuso. Tali focolai si trovano di preferenza nel centro ovale di Vieussens, ove se ne contano quattro o cinque, mancano nei nuclei della base e ricompaiono in numero di due o tre in corrispondenza della parte profonda delle circonvoluzioni parietali di destra, senza però raggiungere la superficie della piega: il loro diametro oscilla da un paio di millimetri sino ad un centimetro: la loro consistenza non appare notevolmente modificata. Null'altro di notevole si nota nelle altre regioni del cervello e cervelletto all'infuori di una moderata congestione generale dell'organo: il midollo allungato è integro.

Il cuore è di volume normale, senza lesioni endocardiche, senza trombosi: il miocardio è scolorito e torbido. I polmoni presentano qualche area atelettasica in rapporto ad una bronchite catarrale diffusa estendentesi sino alle ultime diramazioni bronchiali. La milza è notevolmente aumentata di volume, con capsula tesa e trasparente; al taglio i follicoli sono ben evidenti e la polpa congesta ed iperplastica. I reni occupano la sede consueta, sono di volume normale e soltanto

presentano la sostanza corticale un po' tumida e torbida. L'intestino che all'esterno non lasciava a tutta prima vedere particolari alterazioni, presenta invece sulla superficie mucosa, in corrispondenza dell'ultima porzione dell'ileo, alcune ulcerazioni rotondeggianti od allungate, poco profonde ed a fondo netto: essa si arrestano in corrispondenza del colon e non sono più numerose di una decina: i gangli mesenterici in rapporto all'ileo sono tumefatti, congesti e molli. Normale l'apparato uropoietico: torbido il fegato.

Riassumendo adunque il reperto cadaverico: focolai di encefalite emorragica; tumore acuto di milza; ulcerazioni tifose dell'ileo in via di riparazione; adenite mesenteriale; degenerazione torbida del cuore, fegato e reni.

Dalla milza, gangli mesenterici, sangue e cervello furono praticate colture sui vari terreni nutrizi e da tutte si ottenne lo sviluppo nettissimo di uno stesso tipo di colonia e di batterio. Per brevità e per la comune conoscenza della diagnostica batteriologica accennerò succintamente solo ai principali caratteri: sviluppo facile e rigoglioso su tutti i mezzi di nutrizione; in gelatina colonie piuttosto piccole, sottili, irridescenti, simili talvolta a montagne di ghiaccio; mai fusione del mezzo; in brodo intorbidamento non molto forte, che dà luogo mediante scuotimento a delle specie di onde; non sviluppo di gas nè modificazione di colore nei mezzi lattosati e colorati (tornasole, ecc.) Le colonie studiate comparativamente si mostrano tutte costituite da bacilli un po' grossolani, ad estremi arrotondati, mobilissimi e non resistenti al Gram: in breve tutte le caratteristiche morfologiche e colturali del bacillo del tifo. Oltre a ciò positiva la reazione agglutinante (1 a 50) in presenza del siero di tifosi. Non vi era dubbio quindi trattarsi di una infezione tifosa da bacillo di Eberth.

Venendo all'esame istologico dei vari organi raccolti dal cadavere e fissati convenientemente in alcool, Foà e Müller, riferirò particolarmente delle alterazioni del cervello come quelle degne di maggior attenzione. Lo studio fu rivolto di preferenza a quei focolai già rilevati all'esame macroscopico dopo le varie colorazioni oggi indicate per il sistema nervoso. La lesione fondamentale risiedeva essenzialmente nei vasi

sanguigni: questi nella zona alterata si mostravano ora fortemente dilatati e ripieni di globuli rossi così da far scomparire lo spazio linfatico perivasale, ora presentavano, invece, delle lacerazioni della parete attraverso le quali il sangue s'era effuso nello spazio linfatico, formando un anello di globuli rossi intorno al vaso stesso: altra volta ancora, ed era il caso più frequente, il sangue, superata la guaina perivasale, aveva dato luogo all'ulteriore fuoriuscita dei suoi globuli. Questi allora si trovavano nel tessuto cerebrale circostante, infiltrando e divaricando leggermente gli elementi nervosi e determinando la formazione di un piccolo focolaio emorragico: nel campo di esso i globuli si trovavano in generale ben conservati, dimostrando la relativa freschezza della lesione, ed eran mescolati a pochi linfociti e leucociti: verso la zona di confine si rinvenivano rare cellule globulifere; assenti invece le cellule granulose di Klüge. Procedendo nei tagli, accanto ai vasi rotti se ne trovavano altri il cui lume era occluso da un trombo per lo più rosso con pochi filamenti di fibrina, meno spesso misto, con più ricca rete fibrinosa. Il trombo però, per lo stato dei suoi elementi e per i suoi rapporti con la parete, appariva sempre di data assai recente. Per mezzo dei tagli in serie si dimostrava che i focolai avevano in generale configurazione rotonda e si vedeva che lo stravaso era avvenuto in una zona al centro della quale esistevano uno o più vasellini alterati. Le pareti di questi erano però in generale normalmente costituite e all'infuori dei punti di rottura non presentavano fatti degni di rilievo, se si eccettui una moderata tumefazione dell'endotelio. Il tessuto nervoso compreso nell'ambito dell'alterazione o al limite di essa mostrava di aver risentito più che tutto gli effetti meccanici della compressione: le fibre nervose erano spostate e compresse o qualche altra volta rotte, ma non lasciavano ancora divedere vere lesioni degenerative. Negli altri punti del cervello le fibre nervose erano assolutamente integre e permettevano un'esatta differenziazione delle loro parti. Quanto ai vasi situati al di fuori dei focolai, si vedeva di frequente un discreto aumento di linfociti addensantisi maggiormente in alcuni punti, e forse con una certa frequenza nei dintorni dei focolai emorragici; quì spesso i linfociti si mescolavano

a qualche cellula globulifera e pigmentifera, che ne segnava allora con maggiore evidenza il decorso. Solo le cellule nervose apparivano allora alquanto alterate e mostravano uno stadio più o meno avanzato di cromatolisi, che poteva talvolta arrivare alla parziale rarefazione del protoplasma: tale alterazione era però diffusa e, come in altri casi simili e secondo i dati dell'esperimento, in rapporto alle tossine batteriche. In sostanza il fatto principale era un'infiammazione acuta a focolaio, che colpiva sopratutto il sistema vascolare e si manifestava con una forte iperemia con trombosi e con stravasi emorragici multipli: il complesso della sua fisonomia, la presenza dei globuli rossi ben conservati e la quasi nessuna reazione da parte del tessuto nervoso circostante, dimostravano la data recente ed il decorso acuto del processo.

Quali rapporti esistessero fra la lesione descritta e l'infezione tifoide in corso, e quale ne fosse l'intimo legame, abbiamo cercato di chiarire con le ricerche batteriologiche e batterioscopiche. Già all'esame colturale s'era trovato che il bacillo di Eberth esisteva, oltre che nella milza e nei gangli mesenterici — sue sedi elettive — anche nel sistema nervoso centrale. Questo reperto ci induceva a sospettare che ad esso si dovesse attribuire la causa della lesione descritta ed avvalorava l'ipotesi che l'encefalite emorragica — concordemente a quanto avviene in altre infezioni — dovesse la sua origine ad una localizzazione cerebrale del bacillo tifoso. Il fatto non era però rigorosamente dimostrativo, dacchè non è raro che il bacillo del tifo si porti nel sistema nervoso centrale e quivi permanga ulteriormente: ricorderò a questo proposito la recente statistica di Guizzetti (1) che, su 27 casi di infezione tifosa, trovò 11 volte il bacillo di Eberth nel sistema nervoso: io pure, in 6 febbri tifoidi osservate in quest'anno, potei, mediante le culture dal cervello, ricavare due volte il bacillo di Eberth. Perciò abbiamo insistentemente ripetute le nostre ricerche sulle sezioni del cervello ed abbiamo così potuto dimostrare entro ai focolai encefalitici la presenza dei bacilli tifosi. Essi si rinvenivano

---

(1) Guizzetti, Sulla biologia del bacillo del tifo nel corpo umano. *Policlinico*, 1901.

però in numero scarso ed in poche sezioni, cosicchè fu necessario far passare un gran numero di tagli prima di cadervi sopra: più spesso li abbiamo rinvenuti nell'ambito dello stravaso sanguigno od in immediata vicinanza di esso, qualche volta entro ad uno dei vasi in preda a trombosi: di solito non si mostravano in esemplari isolati, ma raccolti in piccoli gruppi di alcuni individui, sebbene non mai così numerosi come sogliono mostrarsi nei gangli mesenterici e nella milza. Omettiamo di riferire le alterazioni degli altri visceri - che pure furono sottoposti ad accurato esame - poichè, salvo lievi gradazioni, presentavano le note comuni a tutti i casi di infezione tifosa e non hanno perciò particolare interesse.

Raffrontando ora il reperto anatomo-patologico con quello batteriologico, ci è possibile ricostituire il quadro della lesione del cervello e ricollegarlo all'infezione generale sofferta dall'individuo. Evidentemente si tratta di una febbre tifoide svoltasi dapprima con le consuete tipiche localizzazioni intestinali, ghiandolari, ecc., senza che quivi avesse a manifestare notevole intensità. Nel decorso della malattia avvenne in un determinato momento un'abbondante invasione del bacillo nel sangue, una vera setticoemia: ce lo provano con ogni verosimiglianza le colture fatte dal sangue, dalle quali si ottenne un ricchissimo sviluppo di bacilli di Eberth. Il batterio, trasportato così embolicamente per l'organismo, arrivò al cervello e quivi per le condizioni favorevoli del terreno ebbe a spiegare intensamente la sua azione; questa si manifestò sopratutto sul sistema vascolare, dacchè la via di trasmissione fu appunto il sangue, e diede luogo ad un processo emorragico acutissimo, come suole avvenire quando la virulenza dell'agente è molto elevata. Una tale maniera di azione del bacillo di Eberth è certo rara, e, per quanto mi consta da attente ricerche bibliografiche, è questo il primo caso di encefalite acuta emorragica dovuta al bacillo di Eberth. Già Buhl, Hoffmann e Curschmann si occuparono anni or sono delle alterazioni del sistema nervoso nella tifoide: essi rinvennero congestione della pia meninge e della massa cerebrale, talora edema ed aumento del liquido cefalo-rachidiano, ma non mai fatti emorragici a focolaio. Popoff trovò infiltrazione degli elementi

linfatici nelle guaine dei vasi, ma tale reperto è comune ad altre infezioni. Silva, in un caso di tifo accompagnato da forti convulsioni, rinvenne il bacillo di Eberth in grande abbondanza nel cervello e ad esso riferì la causa della sindrome nervosa. Guizzetti, nei 27 casi della sua statistica, non osservò mai nè meningite, nè ascessi, nè rammollimenti: solo precedentemente (1) ebbe una volta a trovare accumuli di bacilli del tifo entro a trombi venosi delle circonvoluzioni. Quattro anni or sono io ebbi occasione di descrivere un ascesso cerebrale da bacillo di Eberth (2). In quel caso il bacillo spiegò sul cervello il suo potere piogene, in questo, forse per la più elevata virulenza e una diversa disposizione del terreno, determinò un processo flogistico acuto a carattere emorragico.

L'altro caso di encefalite acuta, che per altri aspetti ci parve interessante, ci fu offerto da un bambino di circa due anni, da vari giorni degente in questa Clinica Medica con sintomi meningei e che una settimana circa prima della morte aveva presentato emiplegia destra completa. Al tavolo anatomico la dura madre apparve tesa, congesta; le pie meningi iniettate di sangue e ricoperte alla base da un essudato siero fibrinoso, che andava addensandosi all'altezza del chiasma dei nervi ottici e lungo il decorso della silviana: quivi ad un attento esame si potevano scorgere in mezzo all'essudato delle minutissime granulazioni grigiastre, semi-trasparenti, che facilmente si palesavano per tubercoli miliari. Le circonvoluzioni cerebrali erano appianate, i solchi quasi scomparsi, i ventricoli laterali distesi da abbondante raccolta di liquido sieroso. I gangli della base di sinistra apparivano diminuiti di consistenza, di un colorito roseo violaceo diffuso, sul fondo del quale spiccavano delle picchiettature emorragiche ben distinte: ad un più attento esame era ancor dato riconoscere i normali rapporti topografici fra i vari nuclei basali e si poteva osservare che essi erano attraversati in ogni senso da una ricchissima rete vasale, alla quale era dovuto il colorito roseo diffuso già segna-

---

(1) Guizzetti, La corea di Sydenhan. *Rif. med.*, 1893, Vol. IV.

(2) Vanzetti, Ascesso cerebrale e meningite purulenta da bacillo di Eberth. *Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino,* 1900.

lato: i focolai emorragici erano per lo piu isolati, di rado confluenti ed erano alternati da piccole aree di rammollimento. La lesione colpiva gran parte del talamo ottico e totalmente il nucleo lenticolare, spingendosi un po' in avanti verso la sostanza bianca ed in basso fin quasi alla circonvoluzione dell'insula. I gangli basali dell'altro lato erano risparmiati. La sostanza centrale era edematosa e congesta. Nella cavità toracica e addominale la lesione dominante consisteva in una granulia miliare acutissima, interessante i polmoni, la milza, i reni, il fegato e la coroide. Non mi tratterrò in una descrizione particolareggiata della lesione, perchè tale quadro è ben noto e definito nè riguarda strettamente le mie ricerche: solo ricorderò che i tubercoli per la loro varia grandezza, colorito e consistenza dimostravano stadi diversi di sviluppo in rapporto a diversi momenti di invasione di bacilli tubercolari. Oltre a ciò ricorderò che i gangli peribronchiali erano grossi e caseosi e che da essi, con ogni verosimiglianza, aveva preso punto di partenza il processo in parola.

L'esame istologico della lesione cerebrale, praticato sopra ampi tagli perpendicolari, offerse un aspetto notevolmente diverso a seconda dei punti: si imponeva dapprima la presenza degli stravasi emorragici sparsi per tutto il campo della lesione: alcuni di essi erano di data recentissima, limitati alla guaina perivasale o più spesso estendentisi nel tessuto circostante ed erano costituiti quasi unicamente di globuli rossi ben conservati e di scarso essudato: altri invece dimostravano un'epoca meno recente ed il sangue, che s'era effuso in una zona più o meno estesa di parenchima, non lasciava più ben riconoscere i singoli elementi, nè assumeva bene i colori acidi di anilina: oltre a ciò, verso la zona di confine, si trovavano cellule globulifere e pigmentifere, che andavano liberando il campo dallo stravaso, nel mentre il tessuto nervoso circostante mostrava i segni di processi regressivi. La produzione dei focolai emorragici si dimostrava anche qui in intimo nesso con lesioni vascolari, ed infatti al centro dello stravaso si trovavano sempre uno o più vasellini in preda a trombosi ed a rottura delle pareti.

Diremo subito poi che in questa area con le note colora-

zioni specifiche abbiamo talora riconosciuto in maggiore o minore quantità i bacilli di Koch, per cui si affermava senza altro quale fosse l'origine del processo.

In altri punti la natura della lesione era sensibilmente diversa e si improntava piuttosto ad un carattere degenerativo o più spesso nettamente proliferativo.

Si rinvenivano infatti delle piccole aree, in cui i globuli rossi erano radi o mancanti e si trovava invece una cospicua essudazione di grossi linfociti misti a qualche plasmacellula e la presenza di alcuni corpi granulosi addensantisi nella guaina dei vasi o disposti entro al tessuto nervoso alterato: questo per la degenerazione e la scomparsa dei suoi elementi era ridotto ad una trama areolare, diradata, in cui le fibrille della nevroglia limitavano degli ampi spazi, privi di fibre mieliniche. In altri punti l'elemento degenerativo era ancor più accentuato e le fibre e le cellule apparivano più ampiamente distrutte senza però arrivare alla formazione di un vero focolaio encefalomalacico. Più spesso, però, era dato di osservare zone più o meno estese, talora limitrofe alle precedenti, in cui il fatto predominante era non tanto l'emigrazione degli elementi e la degenerazione del tessuto, quanto la proliferazione delle cellule fisse e della rete vascolare. Questa spiccava evidentissima per le sue maglie strettamente intrecciantisi, ad ampio lume e provviste di cellule voluminose, giovani, con protoplasma abbondante e nucleo chiaro, qualche volta in mitosi; talora esse costituivano gettoni vascolari di nuova formazione, riconoscibili per la sottigliezza delle loro pareti, per il tipo giovanile della cellula, per la mancanza dello spazio linfatico perivasale: tal'altra, invece, particolarmente nei vasi di maggior calibro, rappresentavano un'attivissima proliferazione degli elementi avventiziali più o meno evoluti, che rendeva la parete più spessa e più ricca di cellule. Anche gli elementi della nevroglia erano in via di proliferazione e mostravano un movimento cariocinetico del nucleo.

Concludendo: le alterazioni riscontrate in questo caso si mostrano pure di vario grado e natura, ora schiettamente emorragiche, ora degenerative e essudative, ora proliferative: esse si presentano le une accanto alle altre e ricordano, a

seconda del punto esaminato, le varie forme di encefalite ammesse da alcuni AA. (Hayem ecc.) e da essi considerate come tipi distinti.

Questi vari aspetti furono nelle loro linee generali riprodotti sperimentalmente e seguiti passo passo nelle loro varie fasi di intensità e di sviluppo: ricorderò qui le ricerche di Ziegler (1) e Kamerer, Mondino, Coën (2), Tschistowisch (3) ed in particolare quelle più recenti di Friedmann, intese a studiare il processo encefalitico provocato ad arte da ferite asettiche o da sostanze irritanti. Quest'ultimo Autore particolarmente riuscì a riprodurre le principali alterazioni del processo encefalitico: la formazione di emorragie e di iperemie intorno al focolaio necrotico centrale, la degenerazione e la mortificazione più o meno accentuata degli elementi nervosi, la comparsa dei corpi granulo-grassosi, l'emigrazione delle cellule rotonde e sopratutto l'intensa proliferazione da parte degli elementi vascolari e delle cellule fisse. Il quadro ottenuto, a seconda dell'intensità dello stimolo e del periodo di sviluppo, era paragonabile alle varie forme di encefalite umana e sotto certi riguardi esattamente sovrapponibile. Nel caso attuale la eziologia dell'alterazione appariva ben chiara e sicura: evidentemente essa era legata alla presenza del bacillo di Koch, trasportatosi a distanza dal focolaio di origine e successivamente localizzatosi nel parenchima cerebrale. E' ammissibile che il diverso aspetto offerto dalla lesione sia in rapporto alla diversa intensità, con cui il bacillo ha agito, e col diverso periodo di sviluppo attraversato dal processo stesso: dove il bacillo ha spiegato più intensa e grave la sua azione, si è istituito un focolaio emorragico acuto con alterazione delle pareti, trombosi vascolare, fuoriuscita di globuli rossi, ecc.: in altri punti

(1) Ziegler, Heilung von Hirnwunden. Würzburg. 1878.

(2) Coën, Ueber die Heilung des Gehirnes. *Ziegler's Beiträge*, 1887.

(3) Tschistowitsch, Heilung der Hirnverletzungen. *Ziegler's Beiträge*, 1897.

(4) Friedmann, Zur Lehre der nicht eitrigen. Encephalitis. *Deutsche Zeitsch. f. Nervenheilk*, 1894.

esso determinò un'emorragia meno forte ed ingenerò prevalentemente fatti degenerativi ed essudativi, donde la distruzione del tessuto nervoso, la comparsa delle cellule rotonde, dei corpi granulosi, ecc. In altri punti ancora, dove lo stimolo fu meno forte e dovuto forse più alle tossine che non al corpo batterico ed il processo ha avuto campo di svolgere il suo decorso, ha predominato particolarmente la proliferazione degli elementi vascolari e connettivi.

Il caso descritto si presenta adunque come un bell'esempio di encefalite acuta di origine tubercolare, sorpresa nei suoi vari stadi di intensità e d'evoluzione. Prossimamente mi propongo di istituire alcune ricerche, per vedere se con l'iniezione diretta di bacilli e di tossine tubercolari e tifose nel parenchima cerebrale sarà possibile di ottenere un quadro istologico rispondente nel suo insieme a quello osservato nell'uomo.



ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 27.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Parma
(Prof. A. Cesaris Demel)

Prof. **A. CESARIS DEMEL**

DI UN CASO RARO DI MALFORMAZIONE CONGENITA DEL FEGATO

(Tav. XVII e XVIII)

È noto come una delle cause meno frequenti dell'ittero grave dei neonati sia la chiusura congenita delle vie biliari.

Quest'espressione d'uso non è però sempre esatta, perchè in parecchi casi si tratta invece di una vera mancata formazione della parte terminale o della porzione extra-epatica dell'apparato biliare (rami epatici, dotto cistico, cistifellea, dotto coledoco) in maggiore o minore estensione (1).

Comunque sia, questa affezione è sempre gravissima e la bile, che pur si forma nel fegato per la regolare formazione e capacità funzionale delle cellule epatiche, non trova la sua normale via di uscita, a poco a poco riesce a penetrare in circolo e la morte avviene da qualche giorno a qualche mese dopo la nascita, con ittero intenso, per le estese, gravi e ben note alterazioni che la presenza della bile determina nel sangue e nei tessuti.

(1) O. Giese, Ueber Defect und Congenit oblit. der Gallen ausführungsgänge, *Inaug. Dissert. Bonn.*, 1896. — J. Thomson, On congenital obliteration of the bile ducts. Edimburg, 1892. — Id., *Dict. encyclop. des Sc. Medicales*, 1876. — Paulet, Voies biliaires. — Jacquennet, Consider. sur les anom. du foie e des voies biliaires. *Thèse de Lyon*, 1896. — Viola, Contributo allo studio delle alter. di prima form. della cistifellea. Perugia, 1890.

La letteratura è abbastanza ricca di casi di ittero grave congenito attribuito dallo studio clinico a questa alterazione anatomica, non sono però molto frequenti i casi nei quali questa diagnosi fu poi confermata al tavolo anatomico e meno frequenti ancora quelli corredati dallo studio istologico del fegato così alterato.

Pur non potendo ora dare una bibliografia completa sull'argomento, ricordo come in un recente studio clinico di un caso di ittero grave, attribuito ad un arresto di sviluppo delle vie biliari, Pick (2) ne ricordi parecchi altri simili descritti precedentemente da Harley, Moxon, Gleister, Brandenburg, West e Widal.

Così pure Parken (3) ne ricorda altri di Rolleston, Tord, Thomson.

Runge (4) poi, nel suo trattato, oltre ad alcuni casi dei sopra citati, ne ricorda altri di Donop (5), Virchow (6), Binz (7), Leyden (8), Henoch (9) e Cnopf (10).

Altri casi sono descritti ancora da Pozzi (11), Porak (12) ed Hébert (13).

Con tutto questo, i trattati anche recenti di anatomia patologica si occupano poco diffusamente dell'argomento e ne danno solamente un ricordo fugace, o non ne parlano affatto. — Trascuranza questa alla quale è bene il riparare,

---

(2) Pick, *Wiener klin. Wochenschr.* n. 17, 1903.
(3) Parker, *The lancet*, 24 Aug. 1901.
(4) Runge, Die Krankheiten der ersten Lebenstage. Stuttgart, 1893.
(5) Donop, De ictero, speciatim neonatorum Desser. Berlin, 1820.
(6) Virchow, *Verhandl. der Gesellsch. für Geburtsh. zu Berlin*, Bd. 11, S. 194.
(7) Binz, *Virchows Arch.*, Bd. XXXV. S. 360.
(8) Leyden, Beiträge zur Pathologie des Jcterus. Berlin, 1866.
(9) Henoch, *Vorlesungen über Kinder-Krankheiten*, VI. Aufl., 1892, S. 25.
(10) Cnopf, *Münch. med. Woch.*, 1891, S. 283, n. 305.
(11) Pozzi, *Bull. de la Soc. anat.*, fév., 1872.
(12) Porak, *Bull. de la Soc. anat.*, mai, 1879.
(13) Hébert, *Revue d'orthopédie*, 1-1904.

giacchè, come vedremo, allo studio di questi itteri si collegano molte questioni di patologia epatica, alle quali è giusto noi volgiamo tutta la nostra attenzione. Per la rarità del caso dunque e per l'interesse che lo studio di simili casi ancora ci offre, ho creduto utile di studiarne uno, nel quale la mancata formazione delle vie biliari extra-epatiche fu compatibile per un certo tempo colla vita, e l'ittero mortale determinò nel fegato delle gravi ed estese lesioni istologiche che dobbiamo riferire al semplice fattore della stasi biliare, esclusa ogni e qualunque altra pregressa o concomitante causa morbosa.

Il caso proveniente dalla Clinica del prof. Cattaneo (che gentilmente me ne concesse lo studio) si riferisce ad un bambino di sesso maschile, itterico fin dalla nascita e venuto a morte all'età di tre mesi e mezzo.

Nell'anamnesi non si trovò nulla di notevole dal lato gentilizio, l'unico dato interessante è l'essere il bambino il terzo nato, mentre il primo fu pure itterico e morì a 50 giorni (di questi però non si ebbe il reperto anatomico) e il secondo perfettamente sano e vivente.

Dato questo interessante, che riprova la relativa frequenza (della quale fanno anche cenno parecchi degli Autori sopracitati) colla quale, parecchi casi di queste malformazioni congenite, si possano osservare successivamente nella stessa famiglia.

All'autopsia, da me praticata 24 ore dopo la morte, ebbi il seguente reperto:

Rigidità cadaverica scomparsa.

Costituzione scheletrica regolare. Scarso lo stato di nutrizione generale.

Tinta itterica intensa, diffusa alla superficie cutanea ed alle mucose visibili ed alla sclerotica. Molteplici ecchimosi puntiformi disseminate specialmente alla faccia anteriore degli arti superiori, ed una vasta ecchimosi comprendente tutta la guancia destra.

Calotta del cranio voluminosa, simmetrica. Dura madre sottile, molto tesa, trasparente. Vuoto il seno longitudinale. Nulla alla sua faccia interna.

Cervello molto voluminoso a spese specialmente dell'emisfero destro, notevolmente più grosso del sinistro, Circonvoluzioni cerebrali appianate.

Alla sezione si nota una vasta raccolta emorragica con distruzione dei nuclei della base e di gran parte della sostanza bianca dell'emisfero cerebrale destro: il sangue è a grossi coaguli poco consistenti. Edema diffuso del rimanente parenchima cerebrale.

Aperta la cavità addominale si trova l'epiploon retratto, il peritoneo levigato e il fegato visibile che deborda di poco dall'arcata costale. Il diaframma arriva nei limiti normali.

Aperta la cavità toracica, si trovano i margini polmonari liberi da aderenze, e normale l'estensione dell'area cardiaca. I visceri della cavità toracica e addominale sono intensamente itterici.

Poco liquido giallo nel cavo pericardico. Cuore libero da aderenze. Miocardio flaccido, nulla di valvolare.

Persiste pervio il foro di Botallo, ma è molto piccolo ed obliquo e verosimilmente in vita ne avveniva, al momento della sistole, la perfetta chiusura.

I polmoni sono liberi da aderenze, con piccole emorragie sotto pleuriche e parenchimatose. Sono rosei, crepitanti. Aperti i bronchi grandi e medi, vi si trova un abbondante contenuto catarrale, al quale si debbono attribuire le molteplici e piccole aree atelectasiche corticali, che per la loro forma e consistenza si differenziano facilmente dalle aree emorragiche ricordate.

La milza è libera da aderenze, è aumentata di volume, ha capsula tesa, sottile e polpa abbondante, cosparsa da emorragie puntiformi.

Il fegato, esaminato in sito, si trova leggermente diminuito nel suo volume e duro (dalla storia risulta che si sentiva duro alla palpazione, anche in vita). Sollevando il bordo inferiore del lobo destro, lo si trova arrotondato, con una rientranza appena sensibile in corrispondenza della sede della cistifellea. La cistifellea manca, ed al suo posto si trova un piccolo cordone fibroso. Tenendo allora sollevato il fegato e seguendo questo cordone verso l'ilo, e dall'ilo al duodeno, si vede come questo si vada assottigliando e scomparendo nel legamento gastro epatico, nello spessore del quale, eccettuatane qualche piccola ghiandola linfatica, sono solo visibili e palpabili elementi vascolari e nervosi, senza alcuna traccia quindi nè del dotto cistico, nè del dotto coledoco. Aperto allora il duodeno in sito ed esaminatane attentamente la mucosa, si arriva a stento a riconoscere la piccola rilevatezza corrispondente all'ampolla di Vater.

Aperto lo stomaco e l'intestino in sito, si notano, nel primo abbondanti ecchimosi sottomucose e un contenuto nerastro come da sangue digerito, nel secondo lo stesso contenuto nerastro (eliminato anche in vita ed anche allora presentante l'aspetto di melena), sempre più scarso nelle porzioni inferiori del tenue e nel crasso.

Estratto il fegato ed esportando insieme il duodeno e il pancreas, si possono più agevolmente studiarne i reciproci rapporti e riconfermare la mancanza completa del dotto cistico e del coledoco. Il cordone fibroso ricordato e posto nella sede della cistifellea, sezionato trasversalmente si dimostra pervio solo per un piccolo tratto della sua estremità libera. Il fegato, così estratto, appare leggermente diminuito di volume, di consistenza dura, di aspetto diffusamente ed omogeneamente granuloso, di color verde scuro, a margini arrotondati. Il periepate è sottile e trasparente. Al taglio si ha superficie finamente granulosa, nella quale i granuli verdastri scuri spiccano sopra una trama connettivale grigio verdastra che ne forma il fondo. Al taglio si vedono anche le boccuccie beanti di vasi biliari sezionati trasversalmente e dai quali colla pressione si fa uscire qualche goccia di bile densa verdastra. Mancano grossi setti fibrosi nello spessore del fegato. Si trovano invece dei tratti fibrosi impervi, alla sede dei due grossi biliari confluenti a formare il coledoco. Nel fegato non si trova alcuna anomalia per quello che si riferisce al punto di ingresso della vena ombellicale, della arteria epatica e della vena porta.

Il pancreas ha struttura acinosa apparentemente normale; la sua consistenza è leggermente aumentata.

I reni sono piccoli, anemici, intensamente itterici. Le capsule surrenali sono sottili. Le destra mostra un focolaio emorragico recente, della grossezza di un pisello ad una delle sue estremità.

Nulla di notevole agli altri organi non ricordati.

Riassumendo, noi abbiamo un caso nel quale è macroscopicamente dimostrabile la mancata formazione congenita delle vie biliari extra-epatiche, con ittero grave e morte data dalla discrasia emorragica, determinante il vasto spandimento sanguigno nell'emisfero cerebrale destro e molteplici emorragie viscerali.

Questo caso, già macroscopicamente, e l'esame istologico ce lo confermò, ci dimostra una delle forme più rare di queste malformazioni congenite, perchè qui si ha una assenza completa del sistema biliare extra-epatico quale è ricordata solo nei casi di Pozzi (14), Porak (15) ed Hébert (16).

Nel caso di Pozzi però, come ricorda Hébert, si trattava

(14) Loc. cit.
(15) Loc. cit.
(16) Loc. cit.

di un feto mostruoso e non vitale, nel quale mancava l'ittero e nel quale solo macroscopicamente si era constatata la mancanza delle vie biliari; nel caso di Porak pure l'osservazione fu molto superficiale e limitata all'esame macroscopico.

Il caso di Hébert, minutamente descritto dal lato macroscopico e corredato anche da un esame istologico, assomiglia molto al nostro. Si trattava di un bambino itterico subito dopo la nascita e venuto a morte dopo un mese per una infezione intercorrente.

Anche qui all'autopsia si notò un leggiero ittero diffuso, mancanza congenita delle vie biliari extra-epatiche, rappresentate unicamente da un piccolo cordone fibroso (del quale poi manca disgraziatamente l'esame istologico) al fondo della fossetta che doveva essere occupata dalla vescichetta biliare. Si aveva ancora qui persistenza del foro di Botallo ed una deformazione congenita dell'arto superiore di sinistra.

Per lo studio istologico del mio caso io ho raccolti (nei soliti liquidi fissatori) pezzi dei varî organi descritti ed in modo speciale delle varie regioni del fegato e specialmente della sede delle mancate formazioni. Così ho raccolto accuratamente la testa del pancreas con aderente il tratto di duodeno dove era visibile la papilla del Vater.

Dirò ora partitamente dell'esame istologico dei singoli organi esaminati, deducendone poi le conclusioni alle quali questo studio mi ha condotto.

Papilla del Vater. - Come è noto, e come del resto recenti e diligenti ricerche del Büngner (17) hanno dimostrato, il coledoco prima della sua entrata nei duodeno, attraversa generalmente la testa del pancreas. Quivi decorre per un tratto vicino al dotto Wirsunghiano, col quale, tranne rarissime eccezioni, non si unisce mai. I due dotti sboccano quindi, separati, nel fondo del diverticolo della papilla. Questo fa sì che noi, sezionando in serie la papilla dalla sua sommità giù, giù, fino ad interessare a tutto spessore il duodeno e successivamente il pancreas, possiamo colpire lo sbocco

(17) Büngner, *Beitr. f. klin. Chir.* B., 39, N. 1, 1903.

dei due canali e seguirli per un certo tratto nello spessore del pancreas stesso. Questo procedimento che io ho adoperato nel caso in discorso mi ha apertamente dimostrato come nel fondo della papilla si avesse lo sbocco di un solo canale, il Wirsunghiano, che ho potuto seguire a grande distanza nel pancreas stesso, ma non lo sbocco del coledoco, nè la presenza di qualche tratto fibroso che stesse a rappresentarne la preesistenza. Per rendermi maggiormente convinto della esattezza del reperto, raccolsi e studiai la stessa regione in due altri bambini neonati, sezionati nel mio istituto e in questi mi fu sempre facile dimostrare nel fondo dell'ampolla e successivamente nel pancreas sottostante la presenza di due canali distinti, dei quali. uno, il coledoco, si vedeva poi a poco a poco uscire dalla massa ghiandolare pancreatica.

Il cordone fibroso rappresentante la cistifellea si dimostrava, alla sezione trasversa, pervio ad una sua estremità.

All'esame istologico infatti, in questa regione si distingue una cavità rivestita internamente da uno strato unico di cellule epiteliali cilindriche, interrotto dalla presenza di piccole ghiandole d'aspetto acinoso e da produzioni canalicolari terminanti a fondo cieco e rivestite al loro interno da uno strato di cellule epiteliali a forma cubica. (Vedi fig. 2).

Nell'interno di questa cavità non si vede contenuto biliare, nè resti di contenuto biliare. Eppure questa cavità, per la sua sede e per i caratteri del suo rivestimento, ci rappresenta un rudimento di formazione della cistifellea mancante. I vari strati però che sappiamo costituire la parete della cistifellea non sono in questo cordone fibroso regolarmente formati nè completamente evoluti. Nello strato immediatamente contiguo al rivestimento epiteliale, noi troviamo un tessuto connettivo fascicolato, disposto per un piccolo tratto circolarmente attorno alla piccola cavità e comprendente nel suo spessore esili fibrille elastiche, e fibre muscolari liscie. Tutto attorno ancora, uno strato di connettivo più lasso comprendente nel suo spessore molteplici vasi (alcuni anche cospicui) e nervi, gli uni e gli altri regolarmente formati.

Questo rudimento di cistifellea si trova prolungarsi in basso cogli stessi caratteri, per un paio di millimetri. Poi si va restringendo e viene gradatamente sostituito da un fascio connettivale a sezione trasversale circolare, nel quale, nei primi tratti, sono ancora visibili in sezione trasversa delle piccole produzioni canalicolari a rivestimento epiteliale. Poco prima della sua obliterazione e della sua trasformazione in cordone fibroso, questa cavità ci presenta una formazione a diverticolo, con un rivestimento epiteliale distintamente cilindrico. Seguendo poi in basso il cordone fibroso, troviamo che questo per un certo tratto conserva la propria individualità, poi a poco a poco, facendosi sempre più ri-

stretto, si viene a confondere e non è più differenziabile nel connettivo lasso cosparso di elementi vascolari e nervosi che formano il legamento gastro-epatico.

Questa disposizione e la mancanza, quindi, di ogni produzione canalicolare che ci ricordi i dotti biliari extra-epatici si trova per tutta da lunghezza all'epiploon gastro-epatico.

Fegato. - Esaminando molteplici sezioni, prese in varie regioni dell'organo, si vede come sia diffusamente alterato da una grave cirrosi perilobulare. Si può dire che ogni lobulo epatico è circondato da una zona di tessuto connettivale neoformato, non sclerotico, nel quale è dimostrabile una esile rete di fibrille elastiche, tessuto che a poco a poco si approfonda e si infiltra nel lobulo, talora a sostituirlo completamente.

Da questa sostituzione ne risultano dei tratti più estesi di aspetto irregolarmente triangolare e continuantesi agli angoli coi setti interlobulari ispessiti. In questo connettivo esistono abbondanti canalicoli biliari che appaiono neoformati. Alcuni sono sezionati trasversalmente e presentano nel loro interno un unico strato di epitelio cilindrico, in altri l'epitelio è più basso e distintamente cubico. Altri canalicoli si vedono in disposizione longitudinale anastomizzati tra loro a formare una larga rete le cui maglie sono riempite da tessuto connettivo giovane e da elementi vascolari. In molti di questi vasi biliari si trovano degli accumuli di pigmenti biliari a forma di blocchi rotondeggianti che ne occludono il lume, od a blocchi informi disposti come a catena nel loro interno. Alcuni sono impervi, e più che veri canali, sono dei cordoni risultanti da ammassi cellulari. I canalicoli biliari neoformati e questi cordoni cellulari neoformati (che ne rappresentano una forma di passaggio) si dimostrano derivanti da una diretta trasformazione delle trabecole epatiche. Questa trasformazione comincia ed è più evidente alla periferia dei lobuli. Le cellule epatiche vanno riducendosi gradatamente di volume, vanno addossandosi a formare una doppia serie di elementi dapprima giustapposti, poi separati da un lume sottile.

Il pigmento che era contenuto nel loro protoplasma a granuli sottili, scompare e si addensa invece nel lume dei nuovi canalicoli così formati. Talora questa trasformazione è visibile ed assolutamente dimostrativa nello stesso campo di un preparato (vedi figura 3a), e si possono seguire passo passo tutte le fasi di questa trasformazione, tal altra invece ne vediamo gli esiti. e dei nuovi canalicoli possiamo dedurre l'origine dalla disposizione regolare periferica al lobulo, concentrica alla sua periferia. e distintamente facente parte del lobulo stesso, come chiaramente dimostrano le immagini che si possono osservare a piccolo ingrandimento. Questa trasformazione dalla periferia del lobulo, quando la conservazione

delle trabecole lo permette, si estende al centro del lobulo, fino ad abolirlo completamente ed allora il lobulo è rappresentato da una rete di canalicoli biliari anastomizzati tra di loro, ma che ricorda nella sua disposizione quella delle trabecole epatiche.

Quando questa completa trasformazione non è ancora compiuta noi troviamo al centro del lobulo alcune poche cellule epatiche residuanti, talora in manifesta trasformazione canalicolare, tal altra in via di mortificazione, che stanno scomparendo. Questa trasformazione delle trabecole epatiche in canalicoli biliari, che nel nostro caso è così evidente, è ben nota e parecchi autori la descrissero (ricordo tra questi specialmente Kelsch e Kiener (18), e Rodolphe de Josselin de Jong (19) ecc.), e come vedremo ci offre campo a parecchie considerazioni, sulle quali in appresso avremo campo di soffermarci.

Questa neoproduzione ancora va di pari passo con una neoproduzione connettivale che si approfonda nel lobulo e che va riempiendo le larghe maglie delimitate dai neoformati canalicoli. Questi lobuli epatici posti alla periferia dell'organo ed immediatamente sottoposti al sottile periepate, dimostrano questa trasformazione della loro parte periferica, senza dunque che si possa invocare per questa neoformazione di canalicoli biliari una compartecipazione dei vasi biliari perilobulari, i quali in questa sede non potrebbero certamente intervenire mandando le loro propaggini. E dico questo perchè l'origine dei vasi biliari dalle trabecole epatiche da alcuni Autori non è ammessa, ed è sempre ed unicamente riferita ad una neoproduzione da parte dei vasi biliari preesistenti (Cornil, Charcot et Gombault e Ackermann, ecc.)

Ma nei trammezzi connettivali del fegato si vedono qui ancora dei vasi biliari che per la tonaca fibrosa di cui sono forniti dobbiamo ritenere per preesistenti, da interpretare quindi come normali vasi biliari perilobulari. Anche questi sono generalmente molto piccoli. Solo in due sezioni provenienti da parti periferiche dell'organo, ho potuto trovare due vasi biliari piuttosto ampi ed ectasici, senza che nel loro interno esistesse traccia di contenuto biliare. Per questa loro sede e per il loro aspetto, io ritengo si debbano questi interpretare come vasi biliari aberranti e si debba ritenere quindi che la mancata formazione delle vie biliari extra-epatiche in questo caso sia stata accompagnata anche da una mancata formazione dei più grossi rami biliari intraepatici.

---

(18) Kelsch e Kiener, Note sur la neoform. de canal. biliaires dans l'hépatite. *Arch. de phys. norm. et path.*, 1876.

(19) Josselin, Recueil des travaux anatomo-pathologiques du Labor. Boerhaave a Leide, 1899.

All'esame istologico si vede ancora come i lobuli epatici si presentino in diverso stato di conservazione e di trasformazione. Alcuni presentano le trabecole cellulari ben formate con gli elementi cellulari (toltone un aumento sensibile di pigmento biliare nel loro interno) normali per aspetto e colorabilità. Altri, pur conservati, presentano numerosi blocchi di pigmento biliare liberi tra le trabecole, ed una incipiente trasformazione delle trabecole periferiche in elementi canalicolari. Altri lobuli ancora non presentano più distinta la struttura trabecolare, ma gli elementi cellulari o sono staccati o sono variamente aggruppati. Talora questi elementi, sempre sopraccarichi di pigmento, presentano ancora distinto il loro contorno ed il nucleo colorabile, tal altra perdono il proprio contorno e la colorabilità del proprio nucleo, trasformandosi in un ammasso amorfo granuloso. In questi lobuli, ed anche in altri, dove pure la buona conservazione degli elementi permette la trasformazione di questi in canalicoli, si osserva anche talora una fusione di parecchi elementi cellulari tra di loro a formare dei grandi elementi polinucleati, vere cellule giganti, costituite da un enorme massa di protoplasma (carico di pigmento) con molti nuclei o variamente addossati, o addensati alla periferia. Nei lobuli più profondamente alterati si osserva una più lenta sostituzione del connettivo (da parte dei fini setti connettivali intralobulari) agli elementi parenchimatosi distrutti, mai una trasformazione in canalicoli delle trabecole periferiche.

Nei pezzi del fegato poi, fissati in soluzioni osmiche (sia direttamente in Flemming, sia colla fissazione in Müller e successivo passaggio nel liquido osmiobicromico di Marchi), si osserva il fatto molto strano (e per valutarne l'importanza sarà utile ripeterne la ricerca o il confronto con altri casi di ittero grave) della mancanza assoluta di degenerazione grassa, anche nei tratti di parenchima più profondamente degenerati.

Dall'insieme dunque di questo esame si ha l'impressione che nei lobuli, dove gli elementi cellulari sono ancora ben formati e funzionanti, si ha la trasformazione delle trabecole periferiche dapprima, delle centrali in seguito, in canalicoli biliari; dove gli elementi cellulari sono troppo alterati e dissociati, questa trasformazione non ha più luogo.

All'esame istologico ancora non si trova alcuna sensibile alterazione nelle vene centrali dei lobuli e nei vasi perilobulari. Come indice però della minor resistenza delle pareti vascolari, noi troviamo solamente dei piccoli spandimenti sanguigni interstiziali, o gli esiti di spandimenti precedenti sotto forma di cristalli di pigmenti ematici, e versamenti sanguigni recenti nell'interno dei più cospicui vasi biliari. In tutto il fegato poi, nè i setti connettivali nè il tessuto perivascolare sanguigno o biliare ci presenta segno alcuno

di infiltrazioni infiammatorie recenti o tratti di connettivo sclerotico, indice di fatti infiammatori antichi, per cui possiamo con sicurezza affermare (ed anche l'anamnesi esclude la sifilide o altre affezioni infiammatorie durante la vita del bambino) che le descritte lesioni sono unicamente a riferirsi alla stasi biliare, alla diretta azione, quindi, della bile appena formata sopra gli elementi epatici precedentemente non alterati da cause morbose. E' interessante ancora il ricordare come in nessun punto di questo fegato da me esaminato mi fu possibile di dimostrare alcun fatto di rigenerazione del tessuto epatico, rigenerazione che, come sappiamo, è tanto frequente o, dirò meglio, costante a riscontrarsi in quest'organo, come fu dimostrato da parecchi Autori ed oggi è universalmente riconosciuto.

Per interpretare questo fatto veramente eccezionale, e tanto più per riscontrarsi in un bambino, dove l'attività formativa e riparatrice dei tessuti dovrebbe essere più attiva, noi possiamo fare due ipotesi. O la buona conservazione da parte del parenchima epatico era sufficiente (e ricordiamo che la morte fu determinata dalla emorragia cerebrale, non dalla insufficienza epatica o da altre lesioni viscerali) e non si aveva quindi uno stimolo di necessità alla rigenerazione, o la profonda discrasia (e questa è l'ipotesi più verosimile), determinata dall'ittero permanente, aveva indebolita l'attività dei tessuti impedendo in questi lo stabilirsi di una azione riparatrice. Alla mancata rigenerazione dell'elemento epatico in questo caso era anche parallela una mancante neoformazione di canalicoli biliari da parte dei canali biliari preesistenti (che pure in molti casi di stasi biliare indubbiamente avviene e si può dimostrare), giacchè di tutti i vasi biliari neoformati si poteva dimostrare l'origine dalla trasformazione delle trabecole epatiche.

Negli altri organi esaminati le lesioni istologiche non erano molto gravi. Si avevano delle piccole emorragie interstiziali nel rene, più estese al polmone, ed alle mucose dello stomaco e dell'intestino, ed estesissime alla capsula surrenale destra.

Pochi fatti degenerativi al rene.

Desquamazione epiteliale ai bronchi. Pancreas ben formato, con scarsi ma evidenti isolotti di Langherhans, ed ectasia dei dotti escretori pancreatici. Milza con follicoli ben evidenti, trama connettivale esile, ed emorragie recenti ed antiche, con abbondanti cellule globulifere e pigmentifere.

Lo studio istologico del caso da noi raccolto, se fu interessante per quello che si riferisce alla mancanza congenita delle vie biliari extra-epatiche, perchè dimostrò anche la mancante formazione dei grossi rami biliari intra-epatici, è inte-

ressantissimo per quello che riferisce alle alterazioni presentate dal fegato ed unicamente in rapporto alla « stasi biliare ».

Casi così semplici e tipici non cadono tanto facilmente sotto alla nostra osservazione. Generalmente nei casi gravi di itteri da ritenzione, con esito mortale, noi abbiamo molte cause morbose che hanno agito precedentemente o che si sovrappongono alla semplice stasi e che hanno indotto o inducono lesioni che non hanno quindi alcun rapporto diretto colla ritenzione della bile.

Si tratta quasi sempre di fegati di individui adulti che hanno già subiti precedenti attacchi di ittero, di cui si hanno gli esiti, o che si trovano in preda a degenerazione grassa più o meno estesa ed a lesioni portali, o nei quali la diffusione e le moltiplicazioni nelle più sottili ramificazioni portali dei microorganismi che normalmente risiedono nell'ultima parte dell'apparato biliare, viene ad aggiungere le note infiammatorie e settiche a quelle semplicemente degenerative.

Anche la ricerca esperimentale colla legatura del coledoco non risolve e non ha risolto il problema, perchè l'elemento settico anche qui non è facile ad essere eliminato e perchè le piccole differenze istologiche tra il fegato di un animale d'esperimento e quello dell'uomo non permettono di estendere in modo assoluto all'uomo quanto la ricerca sperimentale può avere dimostrato.

E la disparità del resto dei reperti istologici ottenuti dai vari osservatori colla legatura del coledoco, le varietà infine (tantochè su queste è impossibile sin d'ora determinare una classificazione sicura) dei reperti istologici nei vari casi di cirrosi ipertrofiche, di occlusione biliare, da calcolosi, ecc., ci dimostra sempre più la necessità dello studio di casi che, come il nostro, presentino un unico fattore morboso che abbia modo di agire sopra un organo precedentemente inalterato e possa essere da noi osservato nelle non ultime fasi della sua evoluzione.

Pertanto dallo studio del nostro caso sotto questo speciale punto di vista, ora ricordato, io credo si possano trarre alcune conclusioni ch'io ritengo si debbano estendere all'interpretazione anche di altri casi, nei quali, se non unico, sia per lo meno preponderante il fattore morboso « stasi biliare. »

I. *Il semplice fattore stasi biliare, in un fegato precedentemente inalterato, conduce gradatamente alla formazione di una cirrosi perilobulare con abbondante neoproduzione di canalicoli biliari.*

Questo reperto, assolutamente tipico nel nostro caso, collima perfettamente con quello che da tempo fu riconosciuto frequente nei casi gravi di ittero da ritenzione, tantochè era già dato come specifico ed in rapporto alla semplice stasi biliare dai primi Autori (Charcot, Hayem, Cornil, Hanot) che fissarono il quadro istologico e clinico della cirrosi biliare. Questi Autori, infatti, asserivano non aversi mai neoproduzione di vasi biliari nelle cirrosi atrofiche di origine portale, conclusione che, come sappiamo, non è più oggi ammessa, nè dimostrabile.

II. *Il connettivo neoformato non è di origine perivascolare sanguigna o biliare, ma deriva da una neoproduzione da parte della trama connettivale preesistente nel fegato che si sostituisce gradatamente agli elementi epatici che si vanno mano mano, per azione della bile stagnante, trasformando o degenerando.*

Questo reperto si scosta quindi da quello generalmente reperibile nella cirrosi ipertrofica, e la ragione ne è ovvia. Qui manca lo stimolo infiammatorio che, agendo dall'interno dei vasi biliari, faccia poi sentire la sua azione all'esterno. Manca l'angiocolite e la periangiocolite. Qui solo la bile, ristagnando negli elementi che la secernono e che ne sono sovraccarichi, ristagnando negli interstizi cellulari e nel lume dei canalicoli, determina la ricordata loro trasformazione in elementi canalicolari (con sensibile diminuzione di volume) o la loro degenerazione, e il connettivo li sostituisce, ed è eccitato in questa sua neoproduzione riparatrice dallo stimolo ben noto [come ho cercato altra volta diffusamente di dimostrare (20)] dovuto ai prodotti di regressione cellulare (nucleoproteidi).

Il meccanismo di questa produzione e di questa sostitu-

(20) Cesaris Demel, Di alcune moderne questioni sulla patologia del fegato. Roma, 1902.

zione fu già diligentemente descritto da Josselin, specialmente in rapporto alla compartecipazione attiva degli endoteli dei vasi intralobulari, ed è inutile ora il ripeterlo, trovandosene nel nostro caso la perfetta ripetizione.

III. *I vasi biliari neoformati derivano unicamente dalla trasformazione delle trabecole epatiche, dapprima delle periferiche del lobulo, successivamente delle centrali e così il lobulo si può ridurre ad un ammasso di connettivo percorso da una rete di canalicoli biliari che ricordano colla loro disposizione quella delle trabecole epatiche dalle quali derivano.*

Questa conclusione è importante perchè contrasta con quella alla quale è facile arrivare (come fece Josselin), quando si studino solamente sopra fegati adulti gli effetti della stasi biliare.

In questi, come abbiamo replicatamente ricordato, altre lesioni possono aver preceduto, o altre cause morbose contemporaneamente agito, e quindi la neoformazione di vasi biliari può mancare completamente.

E' importante anche perchè dimostra come questa neoproduzione possa essere semplicemente passiva (e la trasformazione avviene infatti senza che si possa mai osservare una neoproduzione di elementi cellulari) e non associata ad una diretta neoproduzione di vasi biliari, da generazione dei vasi biliari preesistenti.

E' importante anche perchè ci dimostra come la bile possa avere indirettamente un'azione sclerogena, sia riducendo il volume di alcuni elementi cellulari, sia facendo degenerare e scomparire altri, azione sclerogena che da precedenti Autori è stata molte volte messa in dubbio.

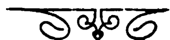
La conclusione sopraesposta ancora esclude implicitamente che i canalicoli neoformati possano rappresentare esagerazione dei tanto discussi, supposti, ma non dimostrati, canalicoli biliari intralobulari.

IV. *Il fegato, per quanto già estesamente cirrotico, non presenta segni di degenerazione grassa e manca qualunque segno di rigenerazione riparatrice da parte del parenchima e dei vasi biliari.*

Reperti questi molto interessanti e che sarà molto utile di

studiare diligentemente anche in altri casi analoghi, per comprenderne più intimamente la ragione e l'importanza.

V. ***Tutte le altre lesioni che non siano le sopra descritte e che si trovino in altri casi di ittero grave da ritenzione si debbono ad altre cause riferire che non sia la semplice stasi biliare.***



Spiegazione delle figure

Fig. 1. — Veduta d'insieme del parenchima epatico deformato dalla cirrosi perilobulare.

a-a- Vasi biliari neoformati alla periferia del lobulo, immediatamente sotto al periepate.

b- Lobulo epatico nel quale è avvenuta la quasi completa trasformazione in canalicoli biliari, delle trabecole epatiche.

c-c-c- Canalicoli biliari neoformati e derivanti dalla trasformazione delle trabecole epatiche periferiche al lobulo.

Fig. 2. — Sezione trasversa del piccolo cordone fibroso, unico residuo della cistifellea.

a- Strato unico di epitelio cilindrico tappezzante la piccola cavità posta al centro del cordone fibroso.

b-b-b- Ghiandole della parete.

c-c- Formazioni canalicolari della parete.

d-d- Elementi nervosi sezionati trasversalmente.

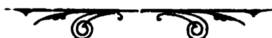
e-e- Elementi vascolari sezionati trasversalmente.

Fig. 3. — Periferia di un lobulo visto a forte ingrandimento.

a- Trasformazione di una trabecola periferica in un canalicolo biliare.

b- Sua sezione trasversa.

c- Grosse cellule giganti derivati dalla fusione di parecchi elementi cellulari epatici in via di degenerazione.



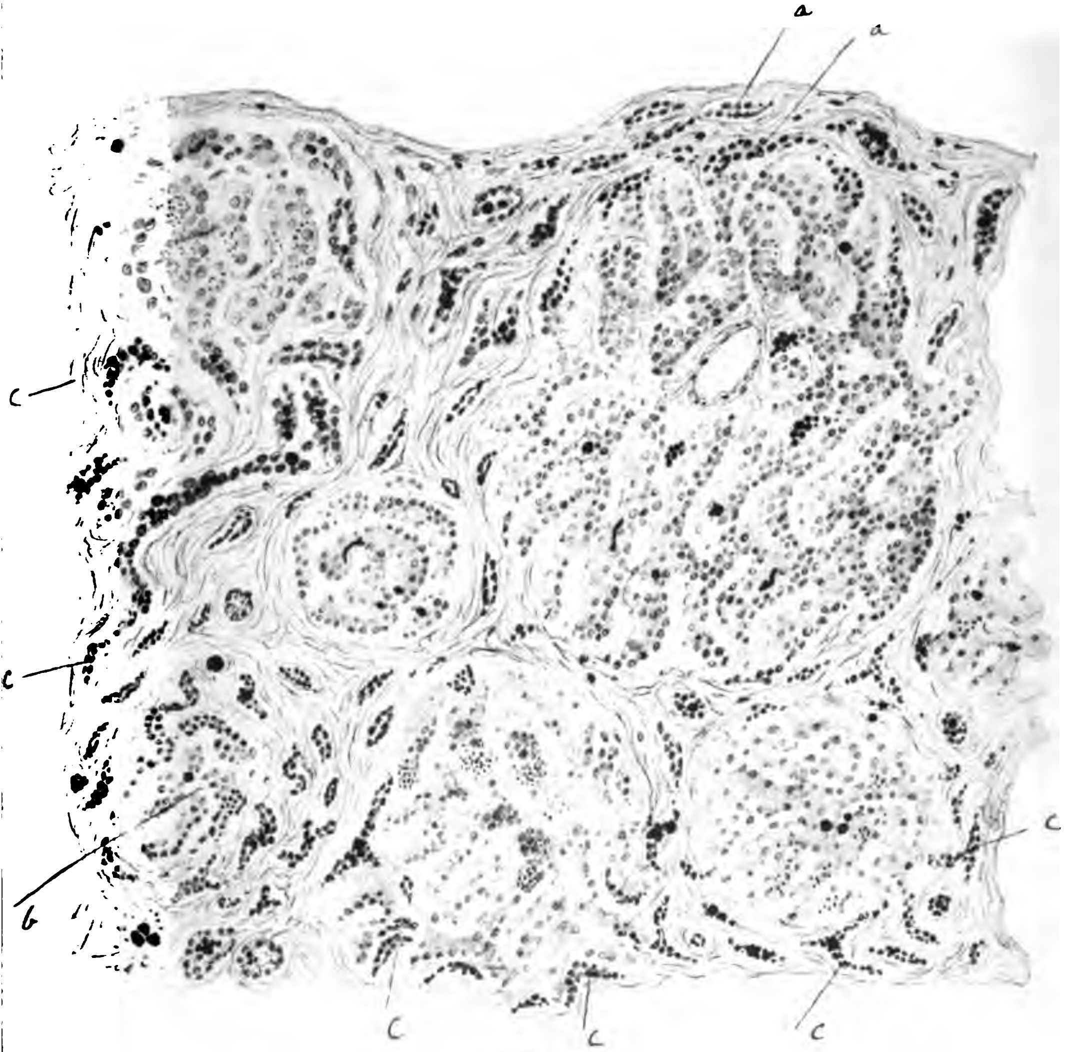


Fig. 1

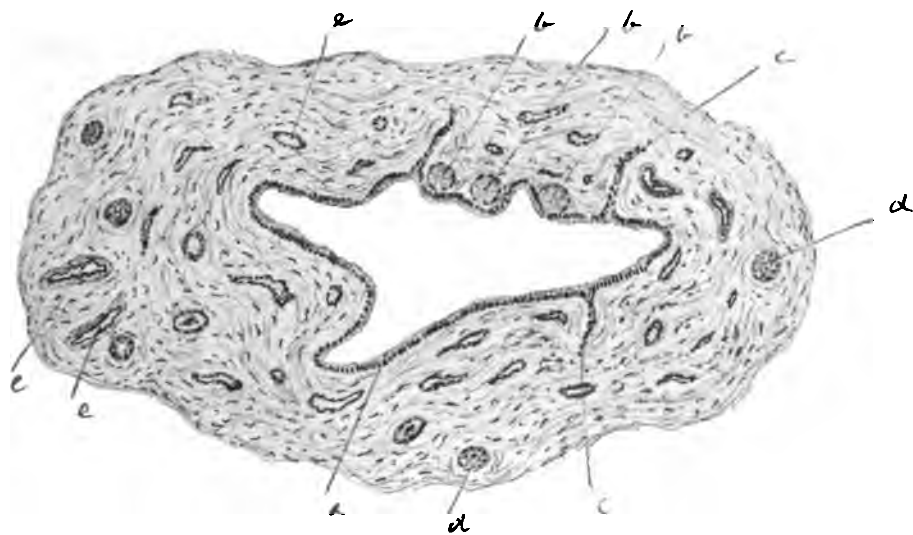


Fig. 2

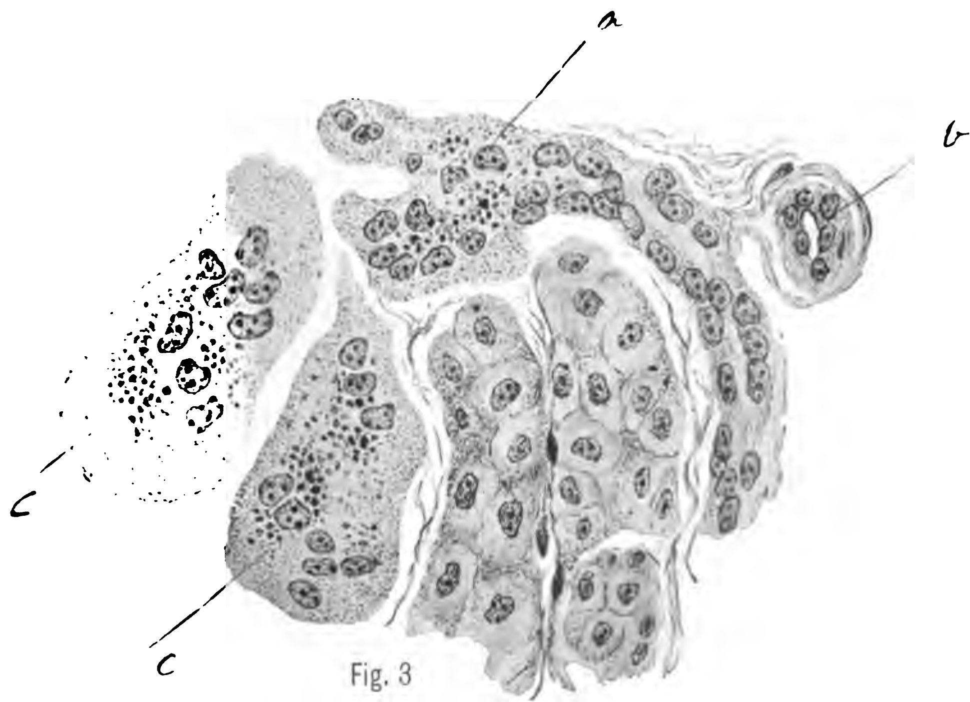


Fig. 3

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 28.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Parma
(Prof. A. Cesaris Demel)

Dottor **Tito CAVAZZANI**
(Libero docente e Chirurgo dell'Ospedale di Parma)

IGROMA CISTICO DEI LINFATICI PERITONEALI

Contributo alla patogenesi dei tumori linfatici

Provengono dalle vie linfatiche, o per errore di prima formazione, o per neoformazione, o per varie cause patologiche acquisite, una serie di produzioni accompagnate ad aumento di volume in un territorio limitato, alle quali si dà tuttora il nome generico di *linfangioma*: partecipano di questo nome dunque delle entità morbose molto differenti, sia per struttura, come per origine e per destino: dei veri angiomi congeniti, delle ectasie o varici o aneurismi, congeniti od acquisiti, semplici od accompagnati da neoformazioni di vasi, prodotti da stasi o da altre cause ammesse, provate, o supposte vere.

Benchè questa classificazione promiscua non risponda alle esigenze della scienza, pure non s'è ancora riusciti ad emanciparsene, e ciò prova che le conoscenze sulla patologia delle vie linfatiche sono sempre scarse e confuse.

Fino ad ora sono in vigore delle classificazioni poco dissimili da quelle di Wegner, di cui una valuta soltanto la forma macroscopica, l'altra il modo d'origine; la prima distingue: a) *linfangioma semplice*, b) *linfangioma cavernoso*, c) *linfangioma cistico*. La seconda distingue le seguenti tre

maniere d'origine: 1° *Ectasia con o senza iperplasia.* 2° *Neoplasia omeoplastica.* 3° *Neoplasia eteroplastica.*

La linfangectasia o linfangioma semplice comprende delle produzioni congenite e acquisite; linfangiomi congeniti della faccia e del collo; linfangectasie infiammatorie; può esistere o mancare indifferentemente una iperplasia dei linfatici, per modo che non si fa alcuna differenza tra un vero angioma ed una semplice dilatazione varicosa.

Però l'Augagneur distingue i linfangiomi, in cui i vasi non soltanto sono dilatati, aumentati di lunghezza, e avvolti intorno a se stessi, ma sono in parte di nuova formazione, dalle varici linfatiche, dove l'alterazione si limita alla dilatazione, all'ingrandimento dei vasi, senza neoformazione.

Il secondo gruppo, in cui Wegner ha messo la neoplasia omeoplastica, è caratterizzato dalla neoproduzione di vasi linfatici in seguito ad attiva proliferazione dell'endotelio dei vasi linfatici preesistenti.

Nel terzo gruppo, neoplasia eteroplastica, i vasi linfatici neoformati non proverebbero da analoghi vasi preesistenti, ma da trasformazione del tessuto connettivo (Virchow, Billroth, Winiwarter); questo gruppo è messo in dubbio da taluno (Borst), ma non se ne capisce la ragione, essendo poco da meravigliare se dalla matrice dei linfatici, cioè dal connettivo, si formassero delle nuove vie linfatiche. E' invece da stupire che si faccia una classe distinta solo per questo carattere, che non sarà mai sicuro dalla critica: a questo proposito il caso che sto per descrivere, riguardante una linfangectasia sviluppatasi a spese di briglie cicatriziali, potrebbe passare per una dimostrazione dell'origine eteroplastica, se la critica non facesse notare come i linfatici contenuti nelle briglie possano derivare da quelli preesistenti nel punto della loro inserzione al peritoneo o all'omento.

Un tipo di classificazione patogenetica a mio avviso più conveniente è quello del Pick. Secondo Pick il modo di sviluppo di molti linfangiomi è il seguente:

1° Una prima classe deriva da germi isolati di connettivo, i quali si sviluppano per formare nuovi vasi linfatici.

2° Una seconda classe è il prodotto di fatti di ritenzione,

da cui ectasie, formazione di cisti, neoformazione di vasi linfatici in zona limitata.

3° Infine, dato un linfangioma, e ostruitene totalmente le vie linfatiche, vengono a formarsi delle cisti più grandi, con alterazione delle pareti, caduta degli endoteli, ecc.

Io parlerei d'angioma linfatico soltanto quando potessi dimostrare che esiste una produzione anormale dei vasi, indipendente da cause idrauliche. Quando esistono delle cause circolatorie determinanti la dilatazione dei vasi linfatici e, in via secondaria, anche la neoformazione di altri vasi, non darei a questi il diritto d'esser chiamati angiomi, precisamente come nessuno pensa di chiamare angioma la rete dei vasi sanguigni che si sviluppò in seguito alla legatura di una grossa arteria.

Le cause determinanti la neoformazione di vasi linfatici non sono ben conosciute, e tanto meno le condizioni che la favoriscono: la stasi, le infiammazioni croniche, la filariosi, lo sviluppo di connettivo, la compressione esercitata da tumori, ecc., sono ritenute cause di linfangectasie, ma è un'altra cosa il pensare che queste cause non abbiano che ad agire in quel dato punto e in quel certo modo perchè la linfangectasia si sviluppi. Sotto questo rapporto è impossibile paragonare la neoformazione di vasi linfatici e quella delle arterie.

Ben considerate tutte le cause elencate più su, si vede che esse si riducono in ultimo ad una sola, alla stasi; sarebbe la pressione della linfa e nient'altro la causa di dilatazione dei linfatici; la neoformazione verrebbe poi a rappresentare un fatto reattivo.

Basta un'irritazione infiammatoria acuta o cronica per determinare una reazione proliferativa degli endoteli linfatici più pronta e più abbondante di quella delle cellule fisse del connettivo.

Specialmente nei processi cronici avvengono delle vere neoproduzioni di elementi in cui si scorgono le figure cariocinetiche (Nikiforoff, v. Büngner, Ribbert, ecc.); il Borst vide in tali casi d'infiammazione a lunga durata partire dall'endotelio dei vasi e spazi linfatici un abbondante

sviluppo di cellule polimorfe con aspetto *epiteliale*, tanto che a prima vista si sarebbe potuto giudicare di trovarsi davanti ad un endotelioma o ad un carcinoma (Orth, Borst).

Nel tessuto connettivo di nuova formazione non mancano rappresentanti delle vie linfatiche, accanto ai vasi sanguigni neoformati; niente però autorizza a ritenere che i primi non derivino dalle vie linfatiche prossime e preesistenti, come taluno ha preteso; è invece molto probabile che lo sviluppo di nuovi linfatici avvenga in perfetta analogia a quello dei vasi sanguigni, e sia per così dire automaticamente regolato a norma del bisogno, o come fenomeno transitorio, ovvero come fenomeno stabile, destinato a sostituire in modo definitivo la mancante funzione d'altre vie linfatiche.

Gli elementi endoteliali moltiplicatisi in conseguenza ad un processo irritativo vanno poi incontro alle consuete trasformazioni, terminando col produrre del connettivo fibroso, che va a dare un ispessimento delle pareti dei linfatici; Borst vide partire una produzione di connettivo da certi vasi linfatici, la cui parete appariva costituita dal solo strato endoteliale. Accanto a questo connettivo derivante dagli endoteli linfatici v'è quello che si origina dal connettivo non linfatico, ed accompagna sempre lo sviluppo dei così detti linfangiomi, con tale costanza e ricchezza da apparire parte integrante del processo neoplastico.

Esso contiene in certi casi elementi elastici, fibre liscie; non di raro è edematoso e rammollito, o fuso, e porta le note dell'infarto emorragico da stasi venosa per trombosi. Non di rado, oltre alle vene, sono trombizzati i linfatici, e i trombi si organizzano in parte, così che al loro posto un connettivo poroso riempie i lumi degli spazi linfatici (Borst).

***

Quando noi esaminiamo uno di questi così detti linfangiomi siamo per lo più davanti ad un processo morboso esaurito, ad esiti di altre malattie; non ad un vero neoplasma autonomo, capace di ulteriore sviluppo come i veri linfangiomi congeniti cavernosi. Molti creduti linfangiomi acquisiti

e provvisti di caratteri di vero neoplasma erano invece degli endoteliomi: così, p. es.: il caso pubblicato or ora dal Nager poteva dirsi un linfangioma multiplo, anche malgrado certe particolarità di struttura da endotelioma, ed in causa del suo decorso benigno benchè progressivo; ma la sua autonomia, la mancata azione delle suaccennate cause determinanti, e lo sviluppo acquisito, considerati insieme alle caratteristiche istologiche, giustificano secondo me perfettamente il concetto del Nager, che lo ha definito per un linfangioendotelioma cistico.

Di tutti i *linfangiomi* dunque meriterebbero questo nome soltanto quelli congeniti; gli acquisiti, prodotti da cause infiammatorie, meccaniche, ecc., non sarebbero altro che igromi o linfangectasie; gli altri acquisiti, dotati di caratteri clinici di veri neoplasmi, appartengono agli *endoteliomi:* che di questi ve ne siano a carattere benigno non si potrebbe negare; per ciò che riguarda i linfatici peritoneali ne abbiamo due esempi abbastanza dimostrativi nel caso di Henke e in quello di Nager.

La questione che si potrebbe elevare sopra questa affermazione ha a mio giudizio un'importanza più generale di un semplice dettaglio, e giustifica quindi la pubblicazione degli esemplari che vengono raccolti, coi quali si arriverà certamente a risolvere in modo più moderno la questione dei linfangiomi.

Il pezzo patologico di cui l'annessa figura rappresenta la fotografia a grandezza naturale, presa dopo qualche tempo di fissazione in liquido Kayserling, fu da me raccolto durante una laparotomia per peritonite tubercolare essudativa.

Le due cisti raggrinzate che si scorgono nella figura erano regolari, piriformi, assai più grandi, e nuotavano liberamente nel liquido ascitico; il resto del pezzo è fedelmente riprodotto dalla fotografia. Proviene da una donna quarantenne, che cominciò ad ammalare due anni fa di pleurite sierosa destra; qualche mese dopo d'esserne guarita, s'accorse che l'addome andava gonfiandosi; il medico trovò una peritonite tubercolare e, provate inutilmente diverse cure, la inviò al chirurgo.

All'infuori di quanto può riferirsi alla peritonite, l'anamnesi e l'esame obbiettivo non forniscono notizie relative all'affezione accidentalmente scoperta di cui sto occupandomi. Già per questo sono indotto a ritenere che essa sia comparsa insieme o dopo l'inizio della peritonite, e le successive osservazioni riescono a comprovarlo.

Quel curioso aggrovigliamento di cordoni bianchi, fibrosi, un po' screziati da arborizzazioni sanguigne quasi capillari,



da cui partivano due grosse cisti a pareti sottilissime, lungamente peduncolate, e alcune altre cisti piccole sessili, era sospeso in mezzo al liquido ascitico per tre peduncoli; l'uno di questi, più breve e grosso, era fisso ad una rilevatezza grossa come un cece, che stava un po' sopra ed a destra della cicatrice ombelicale sul peritoneo parietale; gli altri due, più sottili, e lunghi intorno a 10 centim., partivano dallo omento che era retratto molto in alto, ispessito e raggrinzato. Tutto il peritoneo parietale e viscerale era sparso di noduli miliari e submiliari, e fra questi notavansene alcuni di maggiori, fibrosi; gli annessi uterini apparivano poco

ispessiti; non si sentivano ammassi di ghiandole retroperitoneali o meseraiche.

Le cisti erano ripiene di un liquido d'aspetto eguale a quello dell'ascite; non erano però tese dal contenuto; erano semitrasparenti, con qualche leggera albugine miliare puntiforme, non rilèvata sulla restante superficie; la cisti maggiore conteneva circa 200 cc.

Esaminato chimicamente il contenuto delle cisti, si trovò dotato della stessa composizione dell'essudato peritoneale, come era prevedibile pensando ai fenomeni osmotici che dovevano avverarsi attraverso alla membranella della cisti. Il sedimento ottenuto colla centrifugazione è composto di pochi corpuscoli rossi e leucociti, non contiene bacilli tubercolari.

Esame istologico. Escluso, per i caratteri chimici e citoscopici del liquido estratto, che le cisti in questione avessero un'origine parassitaria, l'ipotesi più probabile era che si trattasse di un igroma cistico multiplo dei linfatici del peritoneo, che doveva riconoscere la sua causa nel processo infiammatorio cronico specifico del peritoneo stesso. L'esame istologico istituito su frammenti della neoproduzione venne a confortare questa opinione, essendosi potuto seguire istologicamente il meccanismo genetico della produzione della cisti e dei cordoni dall'aspetto fibroso aggrovigliato sopradescritto. La parete della cisti è costituita da un connettivo fibroso, edematoso; la faccia esterna porta i residui d'un endotelio peritoneale; l'interna è pure rivestita a tratti da endotelio. Nello spessore della parete stessa si riconoscono delle lacune linfatiche contenenti endoteli desquamati, e linfa coagulata.

Nel punto in cui si inseriscono mediante peduncolo le due cisti maggiori vedemmo come esistesse un aggrovigliamento di un tessuto fibroso compatto. All'esame istologico si riconosce come questo tessuto risulti da vasi linfatici fusi e cementati insieme da un tessuto infiammatorio. Alla periferia infatti di detti cordoni noi troviamo un tessuto di nuova formazione, costituito da elementi connettivali giovani rotondi, da numerose cellule plasmatiche, da qualche tipica cellula gigante. Nell'interno invece si riconoscono dei vasi linfatici strozzati, compressi da questo tessuto infiammatorio, con una parete

fibrosa, entro al cui lume si avverte un'abnorme proliferazione di elementi endoteliali di svariatissima forma, tanto che a volta pare che si tratti di un vero e proprio endotelioma.

Si esclude però facilmente che si tratti in questi punti di un fatto neoplastico, anzichè di uno infiammatorio, per l'assoluta mancanza di figure cariocinetiche e per la costante tipicità degli elementi.

In mezzo al tessuto connettivo neoformato e talvolta fino a contatto coi linfociti trovansi numerosi piccoli stravasi di sangue, i quali, insieme al reperto di vene trombizzate, attestano l'esistenza della stasi sanguigna venosa.

I vasi sanguigni sono scarsamente rappresentati e sono in preda ad un processo irritativo, donde una ipertrofia dell'intima i cui endoteli sono ingrossati e deformati. La sostanza elastica è scarsa ed irregolarmente distribuita.

Si comprende agevolmente ora come siansi formate le cisti ed il modo di produzione dei cordoni d'aspetto fibroso al punto di emergenza delle cisti stesse; il processo infiammatorio cronico tubercolare del peritoneo si diffuse alle guaine connettivali dei linfatici peritoneali preesistenti, le quali si fusero insieme dando origine a cordoni fibrosi di lunghezza e volume vari. Dal neoplasma infiammatorio perilinfatico derivarono strozzature in diversi punti dei linfatici stessi, cosicchè ne conseguì restrizione od occlusione completa del lume stesso. A queste alterazioni parziali o totali del lume dei linfatici susseguirono dilatazioni dei tratti sovrastanti e formazioni cistiche, la cui produzione fu altresì agevolata dal fatto che allo strozzamento di origine infiammatoria altri ne seguivano di origine meccanica, per torsione dei linfatici stessi sul loro asse. Altra conseguenza della obliterazione del lume dei linfatici fu la trombosi degli stessi per sfaldamento e proliferazione degli endoteli. Si comprende infine come per la stasi venosa e linfatica il tessuto assumesse quell'aspetto edematoso e in alcuni punti emorragico che già abbiamo descritto.

La presenza accertata del fatto infiammatorio specifico perilinfatico ci dispensa dal discutere la possibilità d'una ectasia congenita dei linfatici mesenteriali; così pure, nono-

stante l'abnorme proliferazione dell'elemento endoteliale endolinfatico, noi crediamo che nel caso nostro non si tratti di un linfangioma propriamente detto, ma bensì piuttosto di un igroma cistico dei linfatici peritoneali conseguente a infiammazione specifica delle guaine perilinfatiche in un individuo affetto da peritonite tubercolare.

Quanto al punto d'origine della neoproduzione si deve ricercarla in quelle briglie che facevano congiungere l'omento al peritoneo parietale, entro alle quali briglie correvano i vasi linfatici omentali su cui ha agito il processo infiammatorio nel modo che abbiamo descritto.

Concludendo:

Sebbene per l'apparenza macroscopica e per aspetto istologico il nostro caso abbia molti punti di somiglianza con quelli che vengono descritti sotto il nome di linfangiomi cistici, noi non crediamo che con questo nome si possa designare il processo morboso da noi studiato, perchè al concetto di linfangioma deve corrispondere il fatto anatomico di neoproduzione di vasi linfatici. Nel caso nostro, invece, noi non abbiamo che una dilatazione cistica di vasi preesistenti, non una formazione di nuovi vasi. Inoltre la caratteristica del processo da noi studiato è un fatto infiammatorio che non può certamente esser confuso con uno neoplastico, anche per il decorso clinico tutto affatto diverso.

BIBLIOGRAFIA

1. F. R. Nager, Beitrag zur Kenntniss seltener Abdominaltumoren. (Lymphangio-endothelioma cysticum abdominis). *Ziegler's Beiträge*, vol. 36, fasc. 1, p. 88.
2. Ernst, Sullo stesso caso: *Verhandl, der deutsch. path. Gesellsch.* Berlin, 26-28 maggio 1904.
3. M. Borst, Die Lehre von den Geschwülsten, 1903.
4. Sick, Ueber Lymphangiome. *Virchow's Archiv*, vol. 170-172.
5. F. Henke, *Verhandl. der deutsch. pathol. Gesellsch.* vol. II, 1899.
6. Tilger, Lymphcysten im Lig. hepatogastr. *Virchow's Archiv*, vol. 139, 1895.
7. Wegner, Lymphangektasie. *Arch. f. klin. Chir.*, vol. XX.



ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 29.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Parma
(Prof. A. Cesaris Demel).

Dott. **Guido SOTTI** *(aiuto)*

DELLA MIOCARDITE TUBERCOLARE A TIPO EMORRAGICO

In una comunicazione preventiva, fatta alla Reale Accademia di Medicina di Torino, nella seduta del 4 marzo 1904, ho resi noti due casi di miocardite tubercolare a tipo emorragico, richiamando l'attenzione sulla rarità della localizzazione della tubercolosi nel miocardio e sulla singolarità del reperto di una forma emorragica della tubercolosi del cuore.

Riprendo ora l'argomento, per completare l'esame istologico, specie del secondo caso, e per fare alcune considerazioni che prima non potei fare, data la forma riassuntiva della comunicazione.

Il primo caso si riferisce a Michele A., d'anni 73, sezionato il giorno 9 gennaio nell'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Parma.

Al tavolo anatomico si rinvenne: Leggero edema diffuso del tessuto sotto-cellulare del tronco e degli arti. Lieve raccolta sierosa nel pericardio e nella pleura, che si presentano lisci e levigati. Cuore molto voluminoso, apice formato quasi esclusivamente dal ventricolo sinistro, le cui pareti sono ipertrofiche. Endocardio levigato.

Il grosso muscolo papillare di sinistra presenta un aspetto emorragico, in rapporto ad una miocardite che si riconosce alla superficie di taglio. Del resto il miocardio è consistente e scolorito.

Incipiente ateroma dell'arco aortico, che si esagera nell'aorta addominale, dove esistono placche calcificate ed ulceri ateromatose.

Leggero indurimento bruno dei polmoni. Ghiandole peribron-

chiali intensamente antracotiche, una di queste è calcificata al centro. Non esistono tracce di caseosi.

Peritoneo parietale diffusamente aderente al viscerale, cosparso uniformemente di nodi di aspetto biancastro, fibrosi, senza alone emorragico intorno; la faccia inferiore del diaframma presenta abbondantissimi detti noduli. Capsule surrenali grosse, dure; reni leggermente granulosi, catarro gastro-duodenale. Milza indifferente.

Sulla vescica si vedono due produzioni grosse come una nocciuola, di aspetto biancastro, di natura non ben definita.

Nulla all'intestino nè ai genitali.

L'apparenza macroscopica dei nodi, la loro distribuzione e diffusione in un individuo che non presentava lesione alcuna tubercolare in alcun viscere, faceva pensare ad un processo neoplastico (endotelioma) piuttosto che ad uno tubercolare.

Invece, l'esame istituito sui noduli a fresco, in preparati per dilacerazione, ci dimostrò la presenza di tipiche cellule giganti, e, ricercato il bacillo di Koch nel contenuto di detti noduli, lo trovammo presente, cosicchè la diagnosi anatomica fu di tubercolosi generalizzata del peritoneo.

Tralascio di riferire dettagliatamente il risultato dell'esame istologico dei nodi opportunamente fissati e inclusi; dirò soltanto che nelle sezioni trovammo numerosissime cellule giganti, disposte alla periferia di minutissimi tubercoli, dalla cui confluenza risultano i nodi maggiori.

Il muscolo papillare emorragico, unitamente ad altri frammenti di cuore, presi in vari punti che macroscopicamente apparivano normali, venne fissato in liquido del Foà ed alcool, ed incluso in paraffina, e ci fornì un reperto istologico oltremodo interessante.

Già macroscopicamente si era visto come l'endocardio non dovesse partecipare al processo, e l'esame istologico venne a confermarlo: l'endocardio del muscolo papillare è rappresentato da un connettivo fibroso, elastico, povero di nuclei, omogeneo, senza ispessimenti, nè vegetazioni, nè infiltrazioni parvicellulari che attestino un fatto infiammatorio in alcun punto.

Il miocardio sottostante gli è immediatamente contiguo, e fra questo e l'endocardio non si notano segni di infiammazione nè stravasi sanguigni; la fibra muscolare è benissimo

conservata, in nessun punto è interrotta nella sua continuità.

Da questo strato di fibre muscolari cardiache in istato di perfetta conservazione ed integrità si passa gradatamente alla zona del muscolo papillare, che macroscopicamente si presentava emorragica.

Pure adoperando piccoli ingrandimenti, si rileva la notevole dilatazione dei vasi, i quali sono distesi da sangue bene conservato e così pure si osservano, sparsi nel muscolo cardiaco, numerosi focolai emorragici, piccoli, ma con tendenza a confluire.

Queste emorragie si insinuano fra i fasci muscolari che ne sono divaricati ed appaiono in alcuni punti assottigliati, per la dissociazione degli elementi, prodotta dallo stravaso, in altri addossati l'uno all'altro per la compressione indotta dallo stravaso stesso.

In altri punti ancora la fibra muscolare cardiaca è propriamente interrotta nella sua continuità da focolai di infiltrazione parvicellulare, da numerosi globuli rossi non contenuti in vasi e da veri e proprî tubercoli giovani.

Alla base del muscolo papillare si osserva inoltre una larga zona di tessuto connettivo adulto, sclerotico, povero di nuclei, che si addentra nel parenchima a guisa di sperone, entro cui si vedono pure delle piccole emorragie e qualche fascio di fibre muscolari.

Molte di queste hanno perduto le loro striature, mostrano i nuclei notevolmente aumentati di numero e di volume, come pure di molto aumentato è l'ordinario pigmento che si accumula intorno ai nuclei stessi. Evidentemente in questi tratti le fibre muscolari, strozzate dal connettivo sclerosante, sono andate incontro ad un processo di atrofia.

Adoperando maggiori ingrandimenti si osserva quanto segue: la fibra muscolare del cuore, quantunque dissociata in alcuni punti dalle emorragie, in altri compressa e spezzata dalla emorragia ovvero dal processo infiammatorio specifico, è ancora discretamente conservata, ciò che è provato dal fatto che tanto la striatura trasversale quanto la longitudinale si distinguono ancora chiaramente.

Inoltre non si osserva accumulo di pigmento bruno attorno ai nuclei, nè proliferazione, nè aumento in numero di questi: soltanto in qualche punto, dove maggiore è la compressione, appaiono aumentati di volume, pur conservando sempre identici caratteri di colorabilità.

Questo ci prova in altri termini che l'emorragia ha determinato meccanicamente una frammentazione, una disintegrazione del miocardio, senza che questo sia andato incontro a degenerazione o ad atrofia. I tubercoli risultano di cellule giganti caratteristiche, molto numerose, disposte alla periferia di un tessuto necrotico, in cui non si riconosce più alcuna struttura; constano di molti nuclei disposti all'intorno della cellula, e sono alla loro volta circondate da cellule linfoidi ed epitelioidi.

Nei focolai di infiltrazione parvicellulare esistono, oltre che numerose cellule connettivali giovani, rotonde, alcune rare plasmacellule e molte cellule globulifere.

Nei tratti di cuore che macroscopicamente apparivano normali, mi fu pure possibile di mettere in evidenza le note caratteristiche di un processo tubercolare ed il bacillo di Koch; soltanto in questi frammenti i focolai infiammatori erano più limitati e l'aspetto emorragico meno manifesto.

Rilevai nella descrizione istologica come alla base del muscolo papillare si vedesse uno sperone connettivale, risultante di connettivo adulto, fibroso, povero di nuclei, entro cui si distinguevano delle fibre muscolari atrofiche. Questo focolaio di miocardite interstiziale deve risguardarsi come esito di un pregresso focolaio di miocardite tubercolare emorragica, o non è piuttosto un fatto a sè, istituitosi in un individuo di 73 anni, tubercoloso, diffusamente ateromasico?

A mio modo di vedere, deve interpretarsi in questo secondo modo. Infatti, se così non fosse, si dovrebbe pur trovare in seno a questo tessuto connettivale qualche segno della preesistente tubercolosi, o, quanto meno, di pregresse antiche emorragie e quindi pigmento ematico, ferro, ecc.

Invece niente di tutto questo: si rinvenne bensì del sangue, ma benissimo conservato e che deve considerarsi, anzichè prodotto da una emorragia in sito, come derivante da una imbi-

bizione di sangue di recente stravasato dai limitrofi focolai emorragici di miocardite tubercolare.

Escluso per il reperto positivo dei bacilli di Koch che l'apparenza emorragica del miocardio sia dovuta ad una associazione microbica, pur tanto frequente, della tubercolosi, non rimane da stabilire se non la porta d'entrata di detta rarissima localizzazione.

E nel caso nostro mi pare che questa risulti evidente: il bacillo, per riassorbimento di qualcuno dei numerosissimi noduli tubercolari del peritoneo, fu trasportato per via ematogena nel miocardio. Quivi si ebbe la formazione di tubercoli minutissimi macroscopicamente invisibili, accompagnata e seguita da una reazione infiammatoria (congestione dei vasi, focolai di infiltrazione parvicellulare, emorragie).

E dobbiamo ritenere che la emorragia abbia seguito piuttosto la formazione dei tubercoli, per il fatto che non troviamo traccia di pigmento ematico, di emosiderina, nè modificazione alcuna dei globuli rossi nei loro caratteri di forma e colorabilità.

Diremo, infine, come il processo morboso dev'essere stato acutissimo; e ne abbiamo la prova nel fatto che la fibra muscolare del cuore non è degenerata nè atrofica, e che fra la zona miocardica, in cui si rinvengono i tubercoli, e l'endocardio intercede uno strato muscolare perfettamente sano, senza una nota infiammatoria. cosicchè l'endocardio stesso non partecipa menomamente al processo.

Il secondo caso di miocardite tubercolare emorragica si riferisce a Giulio P., d'anni 23, sezionato nell' Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Parma il giorno 21 gennaio 1904.

All'autopsia, che riferisco sommariamente, si rinvenne:

Polmoni espansi, voluminosi, a superficie granulosa, con pleure ispessite notevolmente; la consistenza del polmone è aumentata, agli apici si riscontrano delle caverne di grandezza varia, alla superfice di taglio si riconosce una tubercolosi peribronchiale a forma broncopneumonica.

Cuore: area non ingrandita, scoperta per retrazione dei lembi polmonari, apice formato dai due ventricoli. La superficie interna

del pericardio è aderente all'epicardio totalmente e si lascia distaccare con difficoltà; tutto il cuore destro si presenta screziato da numerose macchie di grandezza varia, da quella di una testa di spillo a quella di un cece, di colorito roseo in alcuni punti, in altri intensamente rosse, alternate da qualche area di colorito giallognolo. Qualche piccola area rossa con gli stessi caratteri si trova nel cuore sinistro e sui muscoli papillari.

L'endocardio è dovunque normale.

La milza, notevolmente ingrandita, mostra al suo polo inferiore un piccolo infarto.

Reni discretamente aumentati di volume e di consistenza, di colorito rosso-vinoso, il sinistro ha un grosso infarto anemico nella parte inferiore, emorragico nella superiore.

Fegato grasso.

L'esame istologico di alcuni frammenti di rene, di fegato e di milza non mise in rilievo alterazioni degne di nota, per cui ne tralasciamo la descrizione dettagliata; diremo soltanto che nel rene e nella milza trovammo i segni delle lesioni derivanti da un infarto embolico recentissimo.

Nella pleura, invece, e nel polmone trovammo i segni caratteristici della tubercolosi, con cellule giganti e numerosissimi bacilli.

Dall'esame istologico del cuore si ricava quanto segue: procedendo dall'esterno all'interno noi troviamo che la lamina viscerale del pericardio è aderente all'epicardio ed è in preda ad un processo infiammatorio in differenti stadi di evoluzione.

Così, mentre all'esterno vediamo un essudato fibrinoso che consta di esilissime fibrille variamente intersecantesi fra di loro, impigliando, nelle trabecole che ne risultano, dei leucociti, alcuni ancora bene conservati, altri in via di mortificazione, verso l'interno, invece, abbiamo una vera e propria formazione di tessuto connettivo, il quale è in intimo ed immediato contatto col miocardio sottostante, al quale manda delle propaggini.

Oltre che questo tessuto connettivo in via di organizzazione, noi troviamo disseminati dei focolai di infiltrazione parvicellulare che risultano di giovani cellule connettivali rotonde e di plasmacellule. Pochi ed esili sono i vasi in questo tessuto ed in nessun punto troviamo fatti che accennino ad una tubercolosi del pericardio, non cellule giganti nè bacilli tubercolari.

Osservando con un piccolo ingrandimento, si avverte tosto

che i capillari del miocardio sono distesi da una forte congestione e che una notevole quantità di sangue, non contenuto in vasi, penetra negli insterstizi delle fibre muscolari, scementandole, dissociandole, interrompendole. Gran parte del sangue contenuto nei vasi e quello fuoriuscito conserva benissimo i proprî caratteri morfologici e tintoriali, cosicchè già a piccolo ingrandimento spicca la differenza fra il processo infiammatorio del pericardio e del miocardio: mentre nel primo mancano affatto le emorragie, ed i vasi neoformati sono piccoli, esili e poco numerosi, nel secondo cospicue sono le emorragie ed imponente la congestione dei vasi i quali contengono, oltrechè globuli rossi, numerosissimi leucociti bene conservati.

Ed un altro fatto interessante ricaviamo dall'esame dei preparati: la trombosi ialina di numerosi piccoli vasi. Questa si osserva tanto nel pericardio che nel miocardio, ma in questo raggiunge un grado più intenso. Vediamo infatti disseminati nelle sezioni dei blocchi amorfi, semitrasparenti, che assumono una colorazione diffusa bleu-violacea con l'ematossilina.

In alcuni punti di questi blocchi si riesce a vedere ancora dei globuli rossi che hanno perduta la consueta affinità per gli ordinari colori e che non hanno ancora subìto completamente il processo di ialinosi, in seguito al quale alcuni vasi assumono l'aspetto sopra descritto.

La fibra muscolare non apparisce neanche in questo caso notevolmente alterata, le striature sono abbastanza nettamente visibili, il nucleo non presenta modificazioni degne di nota.

Nelle numerose sezioni praticate in vari punti, si rinviene qualche rara plasmacellula in qualche rarissimo focolaio di infiltrazione parvicellulare, mai cellule giganti nè epitelioidi; numerosi invece si trovano i bacilli tubercolari raggruppati ovvero isolati. Nei preparati allestiti col metodo di Marchi, non osserviamo traccia alcuna di degenerazione grassa.

Infine l'endocardio, nei tratti presi in esame, è normale: l'endotelio non è distaccato nè proliferato in alcun punto, il tessuto elastico sottoposto ed il tessuto connettivo non sono aumentati.

Riassumendo, in questo secondo caso ebbimo una miocar-

dite tubercolare acuta, emorragica, diffusa, in un individuo che presentò all'autopsia tubercolosi ulcerosa ed a forma broncopneumonica di entrambi i polmoni, con pericardite cronica.

Non è agevole lo stabilire in questo caso quale sia stata la via di diffusione del processo tubercolare nel miocardio; se va cioè considerata come una tubercolosi di origine ematogena per trasporto embolico di bacilli tubercolari dal polmone al cuore destro o se non sia piuttosto una tubercolosi propagatasi per continuità di tessuto dal polmone al pericardio ed infine al miocardio, oppure una tubercolosi del ventricolo destro, determinata dal semplice arresto del bacillo sull'endocardio.

Esclusa subito senz'altro quest'ultima ipotesi per l'assoluta mancata compartecipazione dell'endocardio al processo tubercolare, a me pare che debbasi ammettere la prima per le ragioni che seguono e che mi sembrano, se non altro, probabili:

1° Se la pericardite dovesse considerarsi tubercolare per diffusione per continuità del processo dalla pleura e dal polmone tubercolare, si avrebbero nel pericardio celluli giganti, tubercoli, ammassi caseosi, noduli e bacilli tubercolari, come nel tessuto contiguo, caratteri tutti questi che mancano nella nostra pericardite.

2° La pericardite non ha carattere emorragico, mentre questo apparisce cospicuo nella miocardite.

3° I caratteri del processo infiammatorio del miocardio sono quelli di una forma acuta, tanto acuta, che, nonostante la presenza del bacillo tubercolare, non si ebbe la formazione del tubercolo e la fibra muscolare non degenerò nè andò incontro ad atrofia e l'endocardio non partecipò menomamente al processo.

4° I focolai di miocardite sono prevalentemente nel ventricolo destro, scarsissimi invece nel sinistro e precisamente lungo il setto e sul grande papillare soltanto, pur essendo la pericardite totale. Ora siffatta diversa distribuzione nei due segmenti del cuore depone, secondo me, piuttosto per una infezione embolica ematogena, anzichè per una diffusione per via linfatica o per continuità di tessuto. Sarebbe poi azzardato

ammettere l'origine pericardica della miocardite, dato che questa è senza dubbio tubercolare, mentre che nella prima non si trovavano nè i segni istologici della tubercolosi e neppure il bacillo di Koch.

Quanto al significato della trombosi ialina dei vasi, ricorderò soltanto come questa si verifichi con facilità nelle forme infettive sia acute che croniche e come fra queste meritino specialmente di essere segnalate, come cause efficienti di detta ialinosi, il tifo, la scarlattina, la tubercolosi acuta.

Secondo i trattati comuni di anatomia patologica e secondo gli Autori che si sono occupati particolarmente della tubercolosi del miocardio, risulterebbe che questa rara localizzazione morbosa può presentarsi al tavolo anatomico sotto quattro differenti aspetti a cui corrispondono quattro diverse denominazioni: tubercolo miliare, ammasso caseoso, infiltrazione tubercolare, miocardite parenchimatosa tubercolare.

Ora a me sembra che questa suddivisione non sia completamente esatta, perchè non è escluso che nella forma infiltrata di tubercolosi si possa avere la produzione di ammassi caseosi.

Infatti, nel terzo dei casi osservati da Sangalli, in una donna di 42 anni — in cui si ha il tipo classico di infiltrazione tubercolare del miocardio da tubercolosi del pericardio — (benchè il Sangalli in questo caso abbia sostenuto la indipendenza dei due processi) il miocardio sottoposto si presentava d'aspetto notevolmente alterato, bianco-giallicio. Precisamente come nei casi di Bret e di Hutinel che videro una tubercolosi miocardica diffusa a tutto il parenchima con produzione di ammassi caseosi fra i fasci muscolari, cosicchè il cuore aveva un aspetto scirroso lardaceo in alcuni punti, caratteristico.

Se col nome di miocardite parenchimatosa tubercolare si vuol indicare la forma diffusa del processo, quella in cui le carni del cuore sono colpite in toto (così almeno viene comunemente intesa), il terzo caso di Sangalli e quelli di Bret e di Hutinel si devono considerare di miocardite parenchimatosa.

Però, siccome in questa non si può escludere la presenza

di ammassi caseosi e la infiltrazione tubercolare, ne consegue che le denominazioni non corrispondono in realtà al fatto anatomico.

E, se guardiamo agli altri casi registrati nella letteratura, di cui non mi occupo, essendo stati recentemente raccolti e commentati da Bindo De Vecchi, che occupandosi della tubercolosi del cuore ne raccolse diligentemente la bibliografia, noi vediamo che precisamente soltanto nei casi precitati si può parlare di una forma parenchimale nel senso sopradetto, mentre in tutti gli altri casi la forma sotto cui venne descritta la tubercolosi è quella nodulare, di nodulo miliare oppure di nodulo di grandezza varia, in caseosi o no.

D'altra parte merita altrettanto il nome di miocardite parenchimatosa tubercolare quella in cui tutto il viscere sia affetto, quanto quella in cui l'infiammazione specifica prodotta dal bacillo di Koch sia appena accennata.

Pertanto, volendo fare una suddivisione delle tubercolosi del miocardio, mi pare si dovrebbero distinguere due forme principali: tubercolosi del miocardio cronica ed acuta.

Alla prima apparterrebbero i casi di tubercolosi nodulare con formazione di tubercoli di grandezza varia non miliari, in differenti stadi di sviluppo e di degenerazione, ed i casi di tubercolosi infiltrata per propagazione del processo per contiguità da tubercolosi del pericardio o dell'endocardio.

Alla seconda, invece, apparterrebbero i casi di tubercolosi miliare del miocardio e la varietà o tipo emorragico della tubercolosi.

Di quest'ultima forma non trovo fatto cenno dagli osservatori precedenti; però mi sembra che, siccome in entrambi i miei casi, e specialmente nel secondo, la nota dominante del quadro anatomico ed istologico è l'emorragia (nel primo più limitata, più a focolaio circoscritto, nel secondo più diffusa), meriti di essere segnalata questa particolarità anatomopatologica macro e microscopica.

Voglio altresì mettere in rilievo come in nessuno dei miei casi macroscopicamente la tubercolosi del miocardio avesse l'aspetto nodulare, di granulo, mentre microscopicamente si osservarono tubercoli caratteristici nel primo caso.

Ciò prova che in un muscolo cardiaco di aspetto emorragico in un tubercoloso si possono trovare con l'esame istologico tubercoli non visibili macroscopicamente.

Mi pare inoltre degno di nota che nel secondo il pericardio ispessito non presentava emorragie, mentre il miocardio sottoposto era intensamente emorragico, senza che il processo si diffondesse all'endocardio.

Di più, la pleura polmonare non era emorragica, pur presentando segni caratteristici di tubercolosi, mentre, come è noto, frequentemente la inflammazione tubercolare dà luogo ad alterazioni delle pareti vasali, cosicchè spesso la pleurite, la pericardite e l'encefalite tubercolari assumono carattere emorragico.

Concludendo :

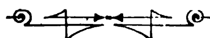
1. *Fra le varietà della localizzazione tubercolare nel miocardio deve considerarsi la forma emorragica.*

2. *La miocardite tubercolare emorragica si può presentare a focolaio isolato oppure disseminata.*

3. *Si può avere la miocardite tubercolare emorragica associata a pleurite tubercolare e pericardite, senza che queste abbiano carattere emorragico.*

4. *Si possono rinvenire microscopicamente in un focolaio di miocardite emorragica veri e proprii tubercoli non rilevabili macroscopicamente.*

5. *Nella miocardite tubercolare emorragica possono mancare completamente le note caratteristiche del processo infiammatorio tubercolare.*



ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 30.

Istituto di Patologia generale della R. Università di Torino
(diretto dal Prof. B. Morpurgo)

Dottor **Vittorio MARZOCCHI**, *Assistente*

SUI PROCESSI RIGENERATIVI
NELLE
GHIANDOLE SOTTOMASCELLARI DEL CONIGLIO, INNESTATE

(Tav. XIX)

In una serie di ricerche, intraprese allo scopo di studiare i processi che si svolgono nelle ghiandole sottomascellari del coniglio, quando, legate le arterie e le vene dell'ilo e lacerate le connessioni coi tessuti vicini, rimangano integri soltanto il dotto e l'arteriola che lo segue, in modo che le ghiandole stesse si trovino in condizioni di profonda ischemia, avevo veduto che il parenchima ghiandolare cade in preda a graduali processi regressivi, mentre, attorno agli acini e ai dotti periferici in necrosi, si ingrossano e si moltiplicano le cellule a paniere, le quali, mentre vengono riassorbiti gli elementi dell'acino e del dotto rispettivo, ne occupano il posto, formando infine dei cordoni pieni.

Questi cordoni poi si trasformano in tubuli rivestiti da epitelio cubico o cilindrico. In stadi ancora più avanzati notai la presenza di acini salivari d'aspetto perfettamente normale, che interpretai come il risultato dell'evoluzione degli elementi di certe parti dei tubuli osservati negli stadi precedenti. Avendo però notato la persistenza in queste ghiandole di gangli nervosi d'apparenza normale, mi nacque il sospetto che l'arteria del dotto avesse, per la nutrizione

della ghiandola, un'importanza maggiore di quanto avevo supposto, e quindi avesse potuto contribuire a mantenere in vita alcuni degli elementi ghiandolari.

Allo scopo di definire questo punto della questione stimai opportuno scapsulare la ghiandola, legando poi insieme il dotto ed i grossi vasi dell'ilo.

E, poichè constatai che le ghiandole così operate si presentavano affatto simili a quelle nelle quali avevo chiusi soltanto i vasi principali dell'ilo, anche dopo un periodo di 21 giorni, ritenni che veramente potessero essere estese le conclusioni tratte dai preparati di queste ultime anche alle prime. Conseguentemente mi ritenni autorizzato ad affermare in linea generale che le cellule a paniere siano capaci di rigenerare gli elementi della ghiandola salivare, quando questi cadano in necrosi per arresto della circolazione (3).

Contro le mie affermazioni però potevano essere addotte le risultanze degli esperimenti di innesto di frammenti di ghiandole salivari.

Infatti Ribbert (7), avendo innestato dei pezzi molto piccoli di ghiandole salivari in gangli linfatici, trovò negli alveoli delle cellule cubiche indifferenti, e nei dotti un epitelio cubico stratificato, e concluse che le cellule degli acini regrediscono fino a rassomigliare alle cellule dei piccoli dotti; quelle dei dotti alla loro volta regrediscono fino ad acquistare alcune delle proprietà dell'epitelio piatto.

Lubarsch (2) innestò in vari organi dei pezzi di ghiandola più grossi di quelli di Ribbert, nella presupposizione che la necrosi delle parti centrali dell'innesto debba favorire la proliferazione delle cellule situate alla periferia, ed osservò che, mentre al centro prevalgono i processi necrotici, alla periferia della ghiandola compaiono nuovi elementi, i quali, moltiplicandosi attivamente, costituiscono degli zaffi pieni, che ben presto si rendono cavi; ma non ottenne mai la differenziazione di queste formazioni in dotti escretori ed acini salivari.

Infine Ottolenghi (6), mettendosi in condizioni di esperimento identiche a quelle di Lubarsch, confermò nel loro complesso i fatti descritti da questo Autore, e dimostrò che

i nuovi elementi che costituiscono il punto di partenza della neofomazione sono le cosidette cellule a paniere.

Di fronte a queste discordanze fra le conseguenze della legatura dell'ilo e degli innesti, ho voluto tentare la riposizione immediata di tutta la ghiandola nella sua loggia, dopo averla staccata completamente dai suoi rapporti colla capsula e coll'ilo. Con questa operazione praticavo l'innesto della ghiandola, tutelata da qualsivoglia azione dannosa, nel suo ambiente naturale.

Per le mie esperienze, anche questa volta scelsi la ghiandola sottomascellare del coniglio. Scoprivo con ogni cura la ghiandola, la liberavo dal suo involucro, e, sollevatala, legavo il peduncolo e lo recidevo. Assicuratomi che dopo ciò la ghiandola era completamente isolata, la riponevo tosto nella sua loggia e chiudevo accuratamente la ferita.

Con questo metodo operai otto ghiandole, che vennero tolte rispettivamente dopo periodi di 4, 7, 15, 25, 42, 47, 59, 88 giorni dall'operazione, fissate in liquido di Zenker, e quindi preparate per l'inclusione in paraffina.

Le ghiandole dei primi stadii, più grosse, furono sezionate in gran parte, e, delle sezioni fatte, ne fu conservata una ogni tre; quelle degli ultimi stadii, più piccole, furono sezionate completamente e di esse fu conservata tutta la serie. Per la colorazione fu adottato l'emallume-eosina.

Riferisco partitamente i primi quattro casi e l'ultimo; gli altri tre possono venire raggruppati in un'unica descrizione.

Ghiandola 1ª - 4 giorni. Ghiandola un po' ingrossata, di consistenza assai molle, di color giallo chiaro, con lasse aderenze coi tessuti vicini.

Esame microscopico. Il parenchima ghiandolare presenta alterazioni di grado diverso, secondo che lo si considera al centro od alla periferia, ovvero in una regione intermedia, caratterizzata dal fatto che i leucociti a nucleo polimorfo o frammentato, che si trovano in discreto numero sparsi in tutta la ghiandola, formano quivi una fitta zona d'infiltrazione.

Nella porzione centrale, la più ampia di tutte, si vedono i setti interlobulari assai più larghi che nella ghiandola normale, e ricchi di leucociti a nucleo polimorfo o frammentato. Per ciò che riguarda gli elementi del parenchima ghiandolare, conviene far distinzione

fra quelli che si trovano al centro, e quelli che si trovano alla periferia di ogni singolo lobulo. I primi sono ancora, almeno in parte, riuniti in acini, hanno contorno irregolare, e differiscono dai normali perchè in questi il protoplasma forma un fine reticolo, nelle cui maglie è contenuta una sostanza amorfa, ed in gran numero dei granuli albuminosi, mentre in quelli il reticolo protoplasmatico forma delle maglie d'ampiezza assai varia, per lo più maggiore che nel normale: nell'interno di queste maglie, solo pochissime volte ho potuto mettere in evidenza colla colorazione di van Gieson delle piccole sfere rosso aranciate, omogenee, le quali però non erano libere nel mezzo delle maglie corrispondenti, ma aderenti ad uno dei suoi fili. I nuclei sono tutti colorati intensamente, ma quasi sempre in modo diffuso: per forma e grandezza non differiscono in modo saliente dai corrispondenti nuclei normali. Nei dotti minori l'epitelio cilindrico è scollato dalla sua base di impianto, e forma, nel lume dei canalicoli tagliati di traverso, una corona con l'orlo esterno sfrangiato dallo sporgere libero dei bastoncini del protoplasma periferico. I nuclei di questi epitelii sono insecchiti, in parte intensamente colorati, in parte pallidi. Là dove la zona interna sta in contatto con quella che abbiamo indicato col nome di intermedia, oppure in tutti quei luoghi della stessa zona centrale dove i setti connettivi interlobulari sono densamente infiltrati da leucociti, si osserva alla periferia dei lobuli che gli elementi parenchimatosi in contatto con leucociti rapidamente si modificano, diventano sferici, piccoli, più splendenti, il loro nucleo si spezzetta in granelli, o si dissolve fino a scomparire del tutto. Questi elementi, completamente liberi da ogni rapporto coi vicini, stanno commisti con leucociti in vario grado di trasformazione regressiva: dove questi ultimi sono più fitti, si confondono con esso in modo da non essere più riconoscibili.

Nei dotti maggiori gli epitelii sono per la massima parte desquamati, ed hanno protoplasma omogeneo ed i nuclei in parte colorati diffusamente, in parte non più colorati affatto. I nuclei delle cellule dei gangli nervosi sono colorati poco intensamente e diffusamente. Nei fasci connettivi che circondano i gangli nervosi, i vasi e i grossi dotti, si osserva un fitto pulviscolo di cromatina.

Nel mezzo della zona intermedia non sono rimasti, nel fitto dei leucociti e degli elementi ghiandolari, che poche isole di acini, o acini singoli discretamente conservati ed aventi i caratteri che ho rilevati a proposito della zona centrale.

Nella zona periferica gli elementi ghiandolari in gran parte sono stipati e con limiti male riconoscibili, hanno per lo più il nucleo poco o punto colorabile. Gli elementi dei dotti presentano per lo più caratteri uguali a quelli centrali. In alcuni dei punti più periferici di questa zona, gli elementi sia degli acini, sia dei dotti,

appaiono omogenei, intensamente colorati in rosso, senza nucleo o con irregolari residui di esso. Fra gli elementi così trasformati si vedono, in numero relativamente assai grande, nuclei circonvoluti o frammentati di leucociti; intorno a questi stessi elementi poi si nota la prima comparsa di cellule lunate, con protoplasma colorato in grigio violetto, a nucleo ovale vescicolare con grossi nucleoli, corrispondenti a quelle che da Ottolenghi (6) e poi da me (3-5) furono riconosciute come derivanti dall'ipertrofia e dalla moltiplicazione delle cellule a paniere.

In alcuni punti, il contenuto necrotico essendo completamente scomparso, e dopo la proliferazione delle cellule a paniere, si presentano dei brevi cordoni.

Ghiandola 2a - 7 giorni. - Ghiandola di volume normale, ben aderente, di color giallo chiaro, di consistenza molle.

Esame microscopico. - In questa ghiandola l'infiltrazione di leucociti è piuttosto scarsa. Nelle parti centrali il parenchima ghiandolare presenta lo stesso aspetto e le stesse lesioni descritte nel caso precedente, con questa differenza che è molto più esteso il processo di disfacimento dei lobuli ghiandolari a contatto coi leucociti. Nell'epitelio che riveste i dotti minori è più evidente la struttura a bastoncino. All'estrema periferia della ghiandola, le cellule salivari hanno conservato il loro volume, ed anche in parte il reticolo protoplasmatico, ma si colorano intensamente in rosso coll'eosina ed hanno il nucleo non colorato. Soltanto nei punti in cui questa lesione è manifesta, attorno agli acini e ai dotti necrotici stanno abbondanti cellule a paniere disposte in uno o più strati. Si vedono in maggior numero che nella ghiandola precedente dei cordoni pieni, rotondi se visti in sezione trasversa, allungati e con gemme laterali, se visti nel senso della lunghezza, frammezzo ai quali si scorge un connettivo vascolarizzato di nuova formazione.

Tanto nelle cellule a paniere che nei cordoni pieni si vedono abbondanti mitosi.

L'epitelio di rivestimento dei dotti maggiori soltanto in piccola parte risiede ancora sulla parete, ma per la massima parte è desquamato, con nuclei insecchiti, in parte intensamente colorati, in in parte pallidi, a protoplasma omogeneo, talvolta vacuolizzato. Nei gangli nervosi il nucleo di qualche cellula è un po' colorabile.

Ghiandola 3a - 15 giorni. - Ghiandola di volume ridotto circa a 1/2 del normale, ben aderente, di colore giallo-brunastro con venature rosee, di consistenza piuttosto dura.

Esame microscopico. - L'infiltrazione leucocitaria è in questa ghiandola relativamente scarsa. Il parenchima ghiandolare è no-

tevolmente ridotto. Le lesioni, descritte più sopra a proposito della parte centrale, sono più estese che nella ghiandola precedente, le cellule piccole a protoplasma omogeneo o in preda a disfacimento granulare e nucleo ridotto a qualche blocco di cromatina o addirittura scomparso sono molto abbondanti. Quà e là si vedono resti di parenchima ghiandolare abbastanza ben conservato, coi caratteri più sopra descritti. Al limite estremo di questo residuo della ghiandola si vedono degli acini e dei piccoli dotti, i cui elementi hanno conservato a un dipresso la forma primitiva, ma non hanno più nucleo colorabile; attorno a questi si vedono, coi caratteri più sopra descritti, le cellule a paniere, e, accanto ad esse, dei cordoni pieni.

La parte periferica della ghiandola è rappresentata da una serie di lobuli costituiti da una vasta trama di connettivo vascolarizzato, ricco di cellule fusate e stellate contenenti varie formazioni epiteliali: cordoni ramificati e con grosse gemme laterali piene, tubuli con lume incompleto e stretto, e tubuli con lume largo, contenente qualche cellula epiteliale in degenerazione ialina e qualche leucocito, oppure una sostanza d'aspetto omogeneo, ben colorata in rosso dall'eosina. In una parte poi di detti lobuli gli elementi dei cordoni e dei tubuli contengono un grosso vacuolo perfettamente chiaro. Nei tubuli perfettamente costituiti e a lume più ampio, che nella sezione si presentano tagliati di traverso, i vacuoli occupano tutti la parte periferica del protoplasma. Questi vacuoli per grandezza e situazione ricordano esattamente quelli descritti da E. Bizzozero nelle cellule dei dotti salivari in via di sviluppo (1), e da me stesso trovati nelle ghiandole salivari con vasi principali legati (3), e negli innesti di ghiandole salivari fetali (4).

Nelle formazioni tubulari non si vedono più mitosi.

Ghiandola 4ª - 25 giorni. - Ghiandola del volume d'un cece, di color bruno giallastro, con arborizzazioni rosee, di consistenza dura.

Esame microscopico. - L'infiltrazione di leucociti in questa ghiandola è assai scarsa.

Del parenchima della ghiandola primitiva si rintracciano solo scarsi residui in forma di isolotti immersi in una massa di connettivo ben formato. Gli elementi cellulari di questi isolotti sono per lo più vicini a scomparire, come risulta dal fatto che i loro nuclei non sono più colorabili o lo sono in modo diffuso e pallido, il protoplasma è ridotto ad un pulviscolo raccolto intorno al nucleo, ma non cinto sempre da limite netto. Solo in pochi di questi elementi mi è stato dato di rilevare ancora le traccie della struttura spugnosa. Non ho però mai veduto contenuti abnormi in quei residui di spazi protoplasmatici.

L'esame di questa ghiandola riuscì particolarmente interessante

per ciò che riguarda la sorte del parenchima ghiandolare, poichè gli elementi andarono incontro ad una completa mortificazione e dissoluzione senza essere in immediato contatto con molti leucociti immigrati, mentre, come abbiamo veduto, in quelle ghiandole, nelle quali l'infiltrazione era stata cospicua, al contatto con i leucociti gli epiteli ghiandolari si disfacevano più presto, ed apparentemente per diverso processo. Quà e là in questo connettivo stanno pure degli isolotti costituiti da grossi elementi rotondi o poliedrici a nucleo angoloso, eccentrico, contenenti un pigmento giallastro, che dà la reazione del ferro.

Nelle zone periferiche si ritrovano dei lobuli corrispondenti a quelli descritti per lo stadio precedente, ma da questi differenti pel fatto che il connettivo di sostegno è meglio costituito in fascetti, e che le formazioni epiteliali sono esclusivamente tubulari. Queste sono rivestite da epitelio cubico con nucleo assai ricco di cromatina. I tubuli più centrali hanno un lume maggiore, e sono spesso rivestiti da epitelio disposto in più stati; i più periferici hanno talvolta un lume piccolissimo, e sono rivestiti da un solo stato di epitelio. Nell'interno di alcuni fra i detti tubuli sta molto spesso una sostanza d'aspetto omogeneo, in altri una sostanza granulare. Non si osserva più traccia di cellule nervose.

Ghiandola 5ª (42 giorni) - *6ª* (47 giorni) - *7ª* (59 giorni). Queste ghiandole hanno la grossezza di un pisello, di colore brunastro, ben aderenti, dure.

Esame microscopico. - In dette ghiandole non si trova più traccia del parenchima della ghiandola primitiva.

Nelle sezioni microscopiche che comprendono l'intera ghiandola si vedono alla periferia estrema dei tubuli di piccolo calibro, i quali apparentemente terminano a fondo cieco, e fra questi alcuni hanno il fondo tappezzato da elementi che per più caratteri si allontanano da quelli di rivestimento dei tubuli e s'avvicinano agli epiteli ghiandolari normali. Essi sono piramidali, più grandi di quelli cubici o cilindrici, hanno protoplasma spugnoso, colorato in bleu grigio pallido, e nucleo colorato intensamente, a contorni angolosi, eccentrico, e per lo più periferico. In alcuni punti assai rari l'estremità d'un tubulo s'apre in due o più acini ghiandolari propriamente detti, oppure si vedono raccolti pochi acini in tutta prossimità di qualche tubulo sottile.

Qua e là in dette ghiandole si osservano dei gruppi di cellule con pigmento giallo simili a quelle più sopra descritte. Mancano affatto i gangli nervosi.

Ghiandola 8ª - 88 giorni. - Ghiandola grossa come un seme di canapa, bruniccia, ben aderente.

Esame microscopico. - Non si trova più traccia del parenchima della ghiandola primitiva. La ghiandoletta neoformata consta di pochi lobuli corrispondenti a quelli descritti nelle ghiandole precedenti, con questa differenza che mancano affatto le cellule ghiandolari ed i loro complessi. Nel connettivo frapposto ai lobuli, ed in qualche punto di quello che involge la ghiandoletta, si vedono aggruppati ad isolotti e a cordoni dei grossi elementi globosi o poliedrici di tinta giallo-verdastra o brunastra, di struttura più o meno finamente porosa, e con nucleo per lo più con contorno angoloso, eccentrico, per lo più periferico. Questi elementi evidentemente corrispondono a quelli pigmentati, dai quali ho fatto cenno nel descrivere la ghiandola 4ª (25 giorni) e che ho poi ritrovato in tutti gli stadi successivi. Quanto all'origine ed alla natura di questi elementi, nella mia nota precedente esposi l'opinione che essi fossero cellule della ghiandola primitiva, rimaste fra il tessuto neoformato, con aspetto indifferente, caricatesi di pigmento sanguigno dopo un certo tempo dall'operazione, e destinate a scomparire verso il 60º giorno.

A conferma di quest'opinione non posso produrre nuovi argomenti, e posso dire soltanto che la rassomiglianza della struttura degli elementi pigmentati con quelli ghiandolari si conserva molto a lungo. Quanto alla durata di quegli elementi nel residuo della ghiandola innestata, osservo che essa mi si dimostrò più lunga di quello che mi sarei aspettato in seguito alle esperienze fatte colla legatura dei vasi principali. Al presente invero ritengo che anche dopo quest'operazione gli elementi pigmentati possano mantenersi assai a lungo.

Da quanto ho fin qui esposto risulta che nelle ghiandole salivari private di ogni rapporto coi tessuti vicini si svolgono dei processi regressivi a carico del parenchima ghiandolare, e dei processi di rigenerazione che hanno il loro punto di partenza nelle cellule a paniere. I processi regressivi si presentano con caratteri diversi a seconda dei diversi punti della ghiandola: all'estrema periferia si osserva necrosi con coagulazione degli elementi degli acini e dei dotti, nelle rimanenti porzioni la necrosi semplice, che conduce fra il 20º e 30º giorno alla scomparsa del nucleo e ad un disfacimento granulare del protoplasma cellulare. Quando poi le cellule salivari vengono a contatto con leucociti, il che accade alla periferia o lungo i setti interlobulari, esse impiccoliscono rapidamente, il loro nucleo si spezzetta, ed il protoplasma si disgrega in minuti granuli.

Nei primi giorni, attorno agli elementi degli acini e dei dotti, che cadono in preda alla necrosi con coagulazione, e più tardi anche attorno ad alcuni di quelli in necrosi semplice, si rendono evidenti le cellule a paniere, che aumentano notevolmente il loro corpo cellulare, in modo da formare, attorno ai residui degli elementi necrotici, un astuccio continuo. Man mano detti residui vengono riassorbiti, queste cellule proliferano attivamente, ne occupano il posto e formano infine dei cordoni pieni. Questi cordoni diventano poi dei tubuli. Ad un certo periodo, negli elementi dei cordoni ed in quelli dei tubuli si vede un grosso vacuolo che corrisponde per grandezza e situazione a quello che in condizioni normali si presenta nelle ghiandole salivari sierose verso la fine dello sviluppo e nei primi tempi dopo la nascita.

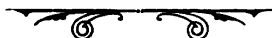
Verso il 25° giorno i cordoni sono tutti trasformati in tubuli, che vengono riuniti in lobuli da un connettivo neoformato ben vascolarizzato. Fra il 40° e il 60° giorno dalla operazione si incontrano, nei fondi di sacco più periferici dei tubuli, delle cellule che hanno tutti i caratteri più salienti degli elementi salivari sierosi, e sono talvolta disposte in forma di acini. Nello stadio più avanzato che ebbi occasione di esaminare, non trovai più vestigia di parenchima ghiandolare neoformato, per cui non posso affermare che i prodotti della rigenerazione di cellule ghiandolari persistano definitivamente nell'innesto, ed anzi credo che essi tendano a scomparire come fanno gli acini delle ghiandole a dotto legato.

Questa serie d'esperienze con innesti di ghiandole mi conferma in modo sicuro che è possibile una neoformazione di elementi ghiandolari e di acini nelle ghiandole sottomascellari del coniglio, da parte delle cellule a paniere.

Luglio 1904.

BIBLIOGRAFIA

1. Bizzozero E., Sullo sviluppo dell'epitelio dei dotti escretori delle ghiandole salivari. *Giorn. della R. Accad. di Medicina di Torino,* 1903.
2. Lubarsch, Zur Lehre der Geschwülsten und Infectionskrankheiten. Wiesbaden, 1899.
3. Marzocchi, Sulle conseguenze della legatura dei vasi principali delle ghiandole salivari sierose. *Giorn. della R. Accad. di Medicina di Torino,* 1903.
4. Id., Sul trapianto delle ghiandole salivari e del pancreas fetale. Ibid., 1903.
5. Id., Sui processi rigenerativi delle ghiandole salivari sierose. *Atti del 2° congresso dei Patologi Italiani. Lo Sperimentale*, 1903.
6. Ottolenghi, Sul trapianto della ghiandola salivare sottomascellare. *Giorn. della R. Accad. di Medicina di Torino*, 1902.
7. Ribbert, Ueber Veränderungen transplantierter Gewebe. *Arch. f. Entwickelungsmech. der Organismen*, Bd. VI, pag. 131.



Spiegazione delle figure

Tutte queste figure furono eseguite coll'obbiettivo 1/15 semi-apocr. Koristka e coll'oculare 4 compensatore.

Fig. 1. ***Ghiandola 1ª - 4 giorni.*** - Acini della porzione centrale di uno dei lobuli interni.

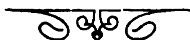
Fig. 2. ***Ghiandola 1ª - 4 giorni.*** - Acini della porzione più periferica della ghiandola.

Fig. 3. ***Ghiandola 1ª - 4 giorni.*** - Cellule a paniere sviluppantisi attorno a due acini e a un dotto in necrosi con coagulazione, e attorno ad un acino in necrosi semplice.

Fig. 4. ***Ghiandola 2ª - 7 giorni.*** - Cordone formato dalla proliferazione delle cellule a paniere, circondato da connettivo di nuova formazione.

Fig. 5. ***Ghiandola 6ª - 47 giorni.*** - Tubulo situato all'estrema periferia della ghiandola. Le cellule dei fondi ciechi assumono i caratteri di elementi ghiandolari.

Fig. 6. ***Ghiandola 6ª - 47 giorni.*** - Acini neoformati in rapporto con un tubulo, alla periferia della ghiandola.



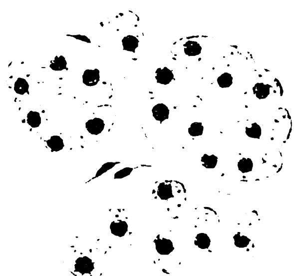


Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

Stabilimento Tipografico G. Capella - Ciriè

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 31.

Istituto d'Anatomia Patologica della R. Università di Torino
(diretto dal Prof. P. Foà)

Dott. **Umberto PARODI**

SUGLI ELEMENTI COSTITUTIVI DEL MIDOLLO DELLE OSSA
in alcuni processi flogistici locali

(Tav. XX)

Allo studio dell'intricata questione, che si dibatte intorno alla natura ed al significato anatomico e funzionale della plasmacellula, Marschalkò portò importante contributo, quando al concetto tintoriale primitivo di Unna sostituì il concetto morfologico, fissando in esatta descrizione i caratteri dell'elemento particolare che come plasmacellula si doveva intendere. Stabilito questo punto di repere e cessate le polemiche intorno a ciò che secondo alcuni era plasmacellula, e non era tale secondo altri, fu possibile studiare con maggior successo della stessa plasmacellula il comportamento ed i rapporti. Donde derivi la plasmacellula tipica non è ben chiaro. Due principali teorie dominano il campo: la teoria ematogena e la teoria istiogena. Ed ammessa la prima teoria, alcuni autori derivano l'elemento in parola dal linfocito emigrato (Marschalkò ed altri), mentre altri (Krompecher) lo derivano anche dal leucocito a nucleo polimorfo. E qui, come semplice nota, accenno alla tanto dibattuta questione, se il linfocito possa o no emigrare. Ammettendo invece la teoria istiogena, insorge il problema, da quale elemento del connettivo fisso derivi la plasmacellula. Dagli elementi della guaina dei vasi? (Unna-Marchand); dal linfocitoide istiogene di Ribbert? (Ribbert,

Foà); dalla cellula fissa fibroblastica? (Almqvist, Joannovicz, Leo Erlich?) Se oscura ne è l'origine, ancora più controversa ne è la funzione. Questione questa che si collega con quella dell'origine e del differenziarsi dei tessuti mesenchimali in genere. La plasmacellula può formare connettivo? Riesce opportuno ricordare quì, ammessa una origine ematogena della plasmacellula, la controversa questione dell'origine ematogena dei connettivi. Quale insomma la funzione di questo elemento che presenta caratteri così ben definiti?

Ho accennato così sommariamente al problema. Dirò subito delle ricerche da me compiute in proposito, premesso però un breve cenno dei lavori che intorno a tale argomento si sono compiuti nell' Istituto Anatomo-patologico di Torino. Una serie numerosissima di esperienze aveva indotto il prof. Foà ad ammettere un'origine istiogena della plasmacellula che egli riferiva al linfocito istiogene di Ribbert. Si occupò poi dell'argomento il dott. Morandi, il quale studiò il comportamento della plasmacellula nella infiammazione interstiziale, provocata nel rene di conigli per mezzo di infissioni intraparenchimatose di bacillo di Friedländer, e ciò in rapporto ad antichi studi sulla infiammazione già compiuti dal professore Foà.

Per consiglio del prof. Foà, continuando studi già da lui iniziati l'anno decorso, io mi proposi di studiare in rapporto alla questione plasmacellulare: 1° il midollo delle ossa normale di un animale da esperienza, con i metodi moderni della tecnica istologica; 2° di riconoscere quali rapporti esistano tra gli elementi normali dello stesso midollo delle ossa e la tipica plasmacellula, quando nel midollo delle ossa si determini con qualche mezzo un processo infiammatorio; 3° riconoscere più specialmente quali relazioni anatomiche e funzionali esistano tra questa e la cellula connettivogena propriamente detta (fibroblasta-osteoblasta). Già, a questo proposito, il professore Foà aveva l'anno decorso sperimentalmente criticato alcune affermazioni del Pappenheim, il quale riconosce la probabilità che le « Reizungsformen » di Türck, sieno osteoblasti midollari, mentre decisamente afferma che come plasmacellule del midollo delle ossa devono considerarsi gli

stessi osteoblasti midollari. Ma più recentemente alcuni autori riconoscono più decisamente un rapporto genetico tra la plasmacellula e la cellula connettiva fissa ipertrofica. Cito il recentissimo lavoro di Leo Erlich, il quale anzi comunica un metodo di tecnica che ha lo scopo di mettere in evidenza lo spongioplasma che lega la cellula connettiva fissa ipertrofica madre alla plasmacellula figlia. E non solo un genetico rapporto tra l'una forma e l'altra alcuni autori sostengono, ma altri ancora riconoscono nella plasmacellula un elemento dotato di proprietà connettivogena. Sono note a tal proposito le idee di Krompecher e quelle meno decise di Marschalkò.

D'altra parte risulta dalla ricca bibliografia sull'argomento che il midollo delle ossa venne metodicamente poco studiato in rapporto alla questione plasmacellulare, mentre al contrario l'organo linfatico (milza e ganglio linfatico) venne preso in considerazione da molti autori in varie condizioni patologiche e nel suo stato normale. Non è ancora sicuramente stabilito se la tipica plasmacellula sia elemento dell'organo linfatico normale; e difficile a risolversi è il problema. Le vedute poco concordi di Hodara, di Jadassohn, di Marschalkò lo dimostrano. Il midollo delle ossa che, pur presentando una grande ricchezza di elementi, presenta un numero scarso di elementi di tipo linfocitario, offre un campo di studio assai buono, per riconoscere le eventuali modificazioni numeriche o morfologiche, che questi ultimi elementi possono eventualmente subire, in rapporto alle plasmacellule, in determinate condizioni di esperienza.

Comunico con qualche particolare le mie ricerche. Venne esaminato, previa fissazione in alcool e successiva colorazione con miscela di Pappenheim, il midollo delle ossa normale di molti conigli: così trattato esso dimostra i seguenti elementi, che principalmente interessano: 1° elementi di tipo leucocitario; non tutti gli elementi di questo gruppo reagiscono colla pironina in modo uguale: alcuni presentano le loro granulazioni colorate in rosso aranciato, altri rimangono incolori, altri ancora assumono una pallidissima colorazione giallo paglierina; 2° elementi del tipo del leucocito mononucleare non granuloso, dimostranti una più netta affinità per

la pironina nel loro protoplasma; hanno un grosso nucleo vescicolare con nucleolo ed esile strato protoplasmico intorno al nucleo; sono rari; 3° alcuni elementi, pure rarissimi, di tipo linfocitario, con tendenza basofila nel loro esile protoplasma che circonda un nucleo ricco in cromatina. *Plasmacellule tipiche non esistono nel midollo normale di coniglio.*

A determinare un processo flogistico qualsiasi nel midollo usai di due mezzi: o fratturavo l'osso (metodo già seguito dal professor Foà), o introducevo nel cilindro midollare dei corpi estranei. Non usai di proposito di alcun agente flogistico troppo attivo, perchè troppo intensa ne sarebbe stata l'azione; e sarebbe stato difficile localizzare in un punto l'azione flogogena dello stesso. Il callo midollare che conseguiva alla frattura venne studiato senza alcun trattamento in liquido decalcificante, per evitare qualsiasi possibile alterazione della cromofilia degli elementi. Lo stesso Pappenheim così scrive a tal proposito: « Granulierendes Knochenmark etwa bei einem zusammenheilenden Bruch würde ebenfalls für die vorliegende Untersuchung wünschenswerth gewesen sein, *war aber nicht erhältlich* ». Era necessario un artificio tecnico; fratturavo l'osso, e, nel periodo di tempo desiderato, isolavo delicatamente il midollo in modo che, in corrispondenza della estremità fratturata, rimanesse aderente al cilindro midollare quella zona di neoformazione ossea che corrispondeva propriamente al callo midollare. Potevo così fissare in alcool, e con qualche difficoltà sezionare, senza far subire al pezzo alcun trattamento in mezzo acido.

I preparati di callo midollare che ho ottenuto si riferiscono a varii periodi di tempo (3-5-7-8-10-15 giorni). Essi dimostrano quanto segue: Si impongono nei primi giorni dopo il trauma i conosciuti processi necrotici, degenerativi, fagocitarii. Verso la fine del 2° giorno e nel terzo è iniziata la formazione dei giovani fibroblasti che sembrano in parte derivare dalle cellule fisse del connettivo di sostegno del midollo delle ossa, ma che in maggior copia verosimilmente derivano dal periostio; sono tali fibroblasti allungati o ramificati, hanno un nucleo vescicolare ampio di forma varia.

Evidentissimi sono nel nucleo uno o due nucleoli netta-

mente pironinofili. Il loro protoplasma è spongioso, assume assai intensamente la pironina; e ciò tanto più, quanto più evoluto è il fibroblasta che si considera. La colorazione colla sostanza colorante basica si impone maggiormente nel corpo cellulare propriamente detto, cioè intorno al nucleo, meno invece nei prolungamenti della cellula stessa. Ampie propaggini vascolari si inoltrano nel tessuto che s'organizza, ed intorno a queste e fra i fibroblasti notansi, in prossimità dell'estremità fratturata, cellule libere di vario tipo: o megacariociti fagocitanti a protoplasma assai basofilo; o leucociti a nucleo polimorfo, che danno nel loro protoplasma diversa reazione colla pironina: o rimangono incolori, o assumono un leggerissimo colore giallognolo, o dimostrano granulazioni rosso aranciate; si nota ancora qualche raro elemento di tipo linfocitario ad esile protoplasma acromofilo.

Nei primi tre-quattro giorni dopo la frattura è iniziato il movimento fibroblastico; è attivo il fagocitismo per parte dei grossi megacariociti; si notano cellule a tipo leucocitario a diverso comportamento cromofilo, e qualche rara forma linfocitaria. Manca in modo assoluto la tipica plasmacellula.

Nei giorni successivi 5-6-7-8 si osservano i fatti seguenti: Intensa barriera fibroblastica in corrispondenza dell'estremo fratturato. Più stipati che nei giorni precedenti sono i fibroblasti, che meno evidente dimostrano lo spongioplasma, sono più granulosi ed avidi di sostanza basica. In alcuni punti notansi trabecole ossee neoformate e neoformantesi, circondate da osteoblasti. Da alcuni preparati si ha l'impressione che gli osteoblasti derivino direttamente per forme di passaggio successive dai fibroblasti, il protoplasma dei quali si rende in tale trasformazione più omogeneo e più avido di sostanza colorante basica. L'osteoblasta assume la pironina in modo che ne risulta una colorazione rosso-intensa lucente, paragonabile a quella che è particolarmente evidente nella tipica plasmacellula. Il nucleo dell'osteoblasta è però sempre nettamente differenziabile da quello della tipica plasmacellula. E' cessata in questo periodo di tempo ogni azione fagocitante. Fra i fibroblasti in minor numero, ma più specialmente in una zona di passaggio tra il tessuto midollare normale e la bar-

riera fibroblastica posta più distale (quando si consideri la porzione di callo midollare che appartiene al moncone prossimale del femore fratturato) notansi, oltre a rarissimi elementi di tipo leucocitario, alcuni elementi di tipo linfocitario non troppo numerosi. Il loro protoplasma è esile, nettamente basofilo, specialmente alla periferia, e circonda un tipico nucleo a cromosomi raggiati (Radkern). Alcune forme che con queste sono certamente in rapporto presentano un protoplasma più abbondante e dimostrano il nucleo spostato verso la periferia della cellula. Le prime sono molto simili alle « unfertige Plasmazellen » di Enderlen e Justi; le seconde s'avvicinano assai alle tipiche plasmacellule. Concludendo: fino all'8° giorno: *Aumento della produzione fibroblastica. Formazione di trabecole ossee per opera di tipici osteoblasti: presenza di cellule di tipo linfocitario simili alle « unfertige plasmazellen » di Enderlen e Justi; presenza di plasmacellule assai vicine alla forma tipica.*

Nei preparati di 8-10-15 giorni, si distinguono, in corrispondenza del capo fratturato, tre zone: Una zona più distale (rispetto al frammento prossimale del femore) o zona fibroblastica con i noti caratteri; una zona più prossimale o midollo normale; una zona intermedia di passaggio, nella quale, presso ad antichi fibroblasti notansi accumuli di forme leucocitarie e di tipiche plasmacellule.

Dico ancora brevemente dei miei preparati di innesto di midollo di sambuco. Essi dimostrano nei primi giorni i comuni processi post-traumatici e leggera e scarsa reazione fibroblastica, limitata in alcuni punti; enormi cellule giganti si formano intorno al corpo estraneo. Nei primi giorni ancora si osserva una infiltrazione di leucociti a granuli basofili intorno e nell'interno dei pori del midollo di sambuco. Tardivamente (5-6-7 giorni) compaiono abbondanti forme linfocitarie, le quali particolarmente si osservano all'esterno della zona dei grossi elementi che stanno direttamente a contatto col corpo estraneo. Fra le forme linfocitarie notansi abbondanti forme complete di Enderlen e Justi e tipiche plasmacellule che più numerose compaiono verso l'11° giorno dopo il trauma.

Considerazioni.

Risulta dalle mie ricerche che la plasmacellula tipica non è un costituente normale del midollo delle ossa di coniglio. Certo è però che, qualunque sia l'organo od il tessuto, che venga sperimentalmente o naturalmente colpito da un processo flogistico, sempre, costantemente si nota che la plasmacellula tipica apparve tardivamente nell'evoluzione del focolaio infiammatorio. Ciò si deduce pure dai miei preparati, e ciò conferma indubbitamente le vedute già enunciate da altri Autori. E, date le conoscenze e le idee moderne, l'elemento che più facilmente si può mettere in genetico rapporto colla plasmacellula è certamente di tipo linfocitario. Poichè io ho sempre osservato che le piccole forme linfocitarie precedono nella evoluzione del neoplasma infiammatorio le tipiche plasmacellule, io sarei propenso a derivare le forme grosse dalle piccole. Ciò non infirma però il fatto osservato da Unna, Pappenheim, Foà, che anche forme piccole possano dalle grosse derivare. Non considero qui la complessa questione della origine ematogena, od istiogena della plasmacellula, e dell'origine delle forme che verosimilmente sono in genetico rapporto con essa, perchè ciò mi condurrebbe in campo troppo ipotetico e soggettivo. Una semplice osservazione desidero qui fare. E' molto dubbio se le forme linfocitiche che preesistono nel midollo delle ossa debbano considerarsi geneticamente connesse alla tipica plasmacellula; chè, se ciò fosse, quelle forme linfocitarie rarissime dovrebbero, in un periodo assai precoce della evoluzione del neoplasma inflammatorio provocato, dimostrare una spiccata attività cariocinetica, per poter produrre quelle numerose forme linfocitiche e plasmacellulari, che tardivamente osservano. Ed anche l'elemento leucocitario del midollo delle ossa non pare abbia alcuna parte nella produzione della plasmacellula tipica. Esso dimostra la sua attività nei primi giorni con cariocinesi discretamente abbondanti, con diverse reazioni tintoriali nei suoi protoplasmi, ma da un elemento leucocitario si forma sempre un elemento leucocitario, e forme di passaggio tra

esso e la plasmacellula non esistono. Per ciò che riguarda le cellule connettivogene propriamente dette, il fibroblasta e l'osteoblasta, ed il loro comportamento rispetto alla tipica plasmacellula, devo dire che, pur applicando i metodi più moderni di tecnica, mai riuscii a dimostrare in modo evidente e sicuro, un legame qualsiasi tra le due forme; ed in base ai miei preparati io posso con sicurezza affermare che *da una cellula connettivogena ipertrofica, mai, nè per arrotondamento, nè per gemmazione, vidi formarsi una tipica plasmacellula*. E' bensì vero che talvolta la plasmacellula assume certi rapporti di contiguità col fibroblasta, lo spongioplasma del quale, quando bene sia messo in evidenza, pare contornare parzialmente la plasmacellula stessa; ma tali rapporti sono a parer mio così parziali, e irregolari, che non mi permettono una conclusione affermativa nel senso di Leo Erlich. È necessario riconoscere che incerte sono le nostre conoscenze embriologiche circa i rapporti che esistono primitivamente tra le cellule connettivali così dette fisse e le forme libere. L'origine del sistema connettivale, inteso nel suo complesso più ampio, il successivo differenziarsi dello stesso nei determinati momenti dello sviluppo ontogenetico, e le funzioni che si esplicano per mezzo dei diversi tipi morfologici, non sono bene chiariti, e formeranno oggetto di studio per l'avvenire.

Riguardo alla seconda questione, dirò che nei miei preparati la stessa plasmacellula si dimostra sempre priva di ogni proprietà connettivogena. Non posso accennare a ciò senza ricordare alcuni fatti che si riferiscono alla così detta « basofilia » degli elementi connettivali. Si parla dagli Autori di « plasmagefärbten Fibroblasten »; e Krompecher ammette la trasformazione delle plasmacellule in cellule connettivali fisse, basandosi principalmente sul seguente fatto: « das Plasma junger typischer Bindegewebszellen bei Methylenblaufärbung oft eine dem Plasmazellen protoplasma gleichartige Farbenreaction zeigt ». Ma è opportuno ricordare qui che il concetto tintoriale semplice non basta a definire plasmacellula un elemento; elementi di tipo morfologico distinto dimostrano, in determinati momenti della loro attività, una spiccata affinità

per le sostanze coloranti basiche. Già il Pappenheim, e lo Ziegler a proposito dei suoi « poliblasti » (Maximow) scrivevano che lo imporsi di uno stato basofilo (dando alla parola « basofilia » un significato puramente istologico) corrisponde ad un particolare stato funzionale della cellula che lo dimostra, e che non è caratteristico per una specifica forma cellulare; e l'Askanazy dimostrava che una serie numerosa di elementi connettivali hanno una spiccata affinità per la sostanza colorante basica, considerando la così detta basofilia del protoplasma come una proprietà di elementi in attività giovanile. Lo stato basofilo che accompagna la ipertrofia e la iperplasia di molti elementi connettivali dimostra forse un aumentato metabolismo cellulare, e sfortunatamente sfugge all'istologo l'intima natura del processo, che s'impone alla sua osservazione come una semplice reazione tintoriale. Se sieno corpi nucleinici, che dotati di forte carattere acido, determinino la speciale affinità per colori basici, od altri corpi, non si può con sicurezza affermare. Forse gli studî più recenti (Michaelis-Pappenheim), che tendono a dare alla tecnica empirica attuale basi più positive istochimiche, potranno chiarire la complessa questione. D'altra parte certe forme allungate di plasmacellule che giacciono tra i veri fibroblasti, sono molto verosimilmente determinate, in via secondaria, dalla compressione che questi esercitano su di esse.

La funzione plasmacellulare è dunque verosimilmente legata alla funzione linfocitaria. E' dubbia l'origine delle forme linfocitarie che sono con la plasmacellula geneticamente connesse, ed è dubbia ancora la funzione che è esplicata dalla infiltrazione linfocitaria-plasmacellulare.

Conclusioni.

1° Nel midollo delle ossa normale (coniglio) non esistono tipiche plasmacellule;

2° La plasmacellula tipica compare tardivamente (6-7-8) giorni nell'evoluzione del callo midollare del femore (coniglio) e della neoformazione connettivale che si produce intorno a

corpi estranei (midollo di sambuco) introdotti nel midollo delle ossa;

3° La plasmacellula tipica sta sempre in rapporto con forme linfocitarie;

4° Non è possibile dimostrare in modo sicuro un rapporto nè morfologico nè funzionale tra il fibroblasta, l'osteoblasta e la tipica plasmacellula;

5° La plasmacellula tipica non produce nè connettivo nè osso.



BIBLIOGRAFIA

Nei seguenti lavori è riferita completamente la bibliografia circa la « plasmacellula ».

Pappenheim A., Wie verhalten sich die Unnaschen Plasmazellen zu Lymphocyten, *Virchow's Archiv.*, B. 166.

Pappenheim A., Weitere kritische Ausführungen zum gegenwärtigen Stand der Plasmazellen-Frage. *Virchow's Archiv*, B. 169.

Foà P., Sulla produzione cellulare nell'infiammazione ed in altri processi analóghi con particolare riguardo alla produzione delle « plasmacellule ». *Accademia Reale delle Scienze di Torino*, 1901-1902.

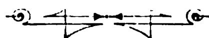
Foà P., Sul midollo delle ossa dei colombi nella guarigione delle fratture. Nota preliminare. *R. Accademia di Medicina di Torino.* 1903.

Maximow A., Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe. *Ziegler's Beitr.* Suppl., 1902.

Maximow A., Weiteres über die Entstehung. Structur und Veränderungen des Narbengewebes. *Ziegler's Beitr.*, 34.

Morandi E., Ricerche sperimentali sull'infiammazione interstiziale del Rene. *Arch. per le Sc. Med.*, 1904.

Erlich Leo, Der Ursprung der Plasmazellen. *Virchow's Archiv.*, B. 175.

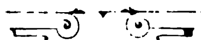


Spiegazione delle figure

Fig. 1. Da un preparato di callo midollare (coniglio) 10 giorni. — *O* osteoblasti. *P* plasmacellule.

Fig. 2. Da un preparato di callo midollare di 8 giorni. — *F* fibroblasti. *P* forme linfocitarie a nucleo a cromosomi raggiati.

Fig. 3. Da un preparato di innesto di midollo di sambuco (6 giorni). — S sambuco. *P* plasmacellule. *L* forme linfocitarie.



B. Morpurgo. R. Fusari, *Direttori responsabili.*

Stabilimento Tipografico G. Capella - Ciriè.



Fig. 1

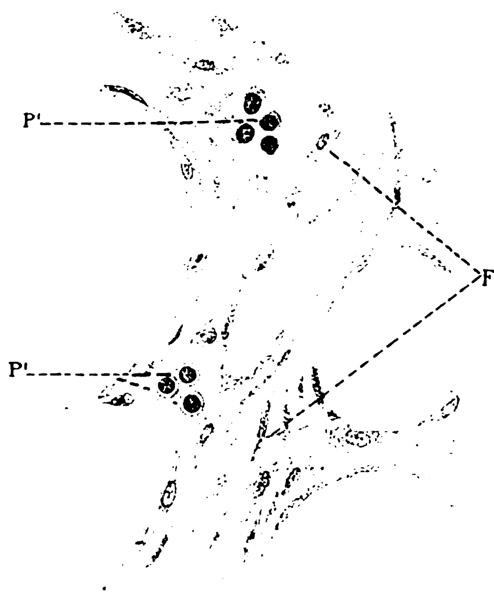


Fig. 2

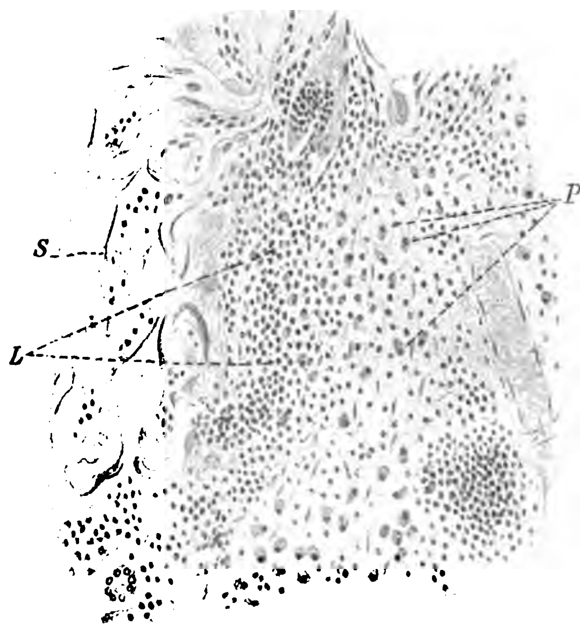


Fig. 3

Stabilimento Tipografico G. Capella - Ciriè

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 32.

Dott. **Emilio MEYNIER**
Incaricato del reparto medico pediatrico dell'Ospedale Maria Vittoria in Torino

CONTRIBUTO ALLO STUDIO DELL'ACONDROPLASIA

(Tav. XXI e XXII)

La forma morbosa alla quale Parrot nel 1878, in seguito ad una esatta descrizione che la separava nettamente dal rachitismo, dava nome di *acondroplasia*, non venne generalmente accettata che dopo la classica memoria di Porak del 1890.

In Francia venne d'allora generalmente adottata questa denominazione, benchè impropria; più proprii sarebbero i termini usati recentemente da Poncet e Leriche di *oligocondroplasia* e da Molin di *discondroplasia.*

In Germania invece, pur considerandola come malattia essenzialmente diversa dal rachitismo, si usò per lo più il termine di *cosidetto rachitismo fetale* (*die sogenannte foetale Rachitis*), comprendendosi in esso però anche altri stati morbosi diversi dall'acondroplasia. Spiega S. Müller che con questa denominazione si volle intendere una particolare affezione ossea che, pure potendo generare macroscopicamente quadri analoghi al rachitismo comune, microscopicamente però fornisce un quadro affatto diverso. Tale denominazione dai tedeschi è conservata nell'intento di opporsi alla confusione portata dalle diverse denominazioni proposte e basate sopra un concetto anatomo-patologico (condrite fetale, micromelia condromalacica o pseudorachitica, osteogenesi imperfetta, micromelia anulare, rachitismo micromelico, pseudocondrite,

displasia cretinoide, aplasia periostale, osteoporosi ed osteosclerosi congenita, osteopsatirosi, pseudorachitismo, ecc.).

Lasciando da parte la questione, se a processi che si svolgono in tutto od in parte nella vita endouterina convenga o non il nome di rachitismo, malattia essenzialmente extra-uterina, risulta dall'esame dei casi della letteratura, che col nome di rachitismo nel neonato vennero descritte tre varietà di forme morbose: un *rachitismo congenito*, cioè in atto alla nascita; un *rachitismo fetale propriamente detto*, cioè guarito alla nascita; ed il *cosidetto rachitismo fetale*. Quest'ultimo corrisponde in gran parte, come già dissi, all'acondroplasia; per le altre due forme, confuse anche spesso insieme, si affaccia la questione cotanto dibattuta della loro esistenza e della loro frequenza, negandole alcuni, altri affermandole frequenti ed altri rare.

Allo stato attuale delle nostre cognizioni si può conchiudere che l'esistenza di un rachitismo fetale è messa in dubbio, e che quella di un rachitismo congenito è ammessa (Kassowitz, Müller, Henoch, Lauro, Mori, Spietsckha, ecc.), ma non come frequente (Baginsky). Ciò risulta ancora dalle ricerche di Fede e Cacace e di Fede e Finizio, i quali giunsero alla conclusione che i nati con apparenze rachitiche sono rarissimi. Gli autori poi che si sono occupati di questa questione (Porak, Schidlowschy, Scholtz, Ballantyne, Salvetti, Apert, Zimmern, Vierordt, Spillmann, Comby, Stoeltzner, ecc.) nei loro lavori presso a poco conchiudono tutti che col nome di rachitismo fetale si sono raggruppati morbi diversi e specialmente casi di acondroplasia.

La letteratura di questa e degli stati morbosi analoghi si trova largamente consegnata nei lavori di Taruffi, di Porak, di Mori, di S. Müller, di Salvetti, di Klinger, di Fede, di Marie, di Durante, di Vargas, ecc., e nel recente trattato di Stoeltzner sul rachitismo si trova pure nella ricchissima bibliografia una cospicua indicazione di lavori che ad essi si riferiscono. Fra le osservazioni di acondroplasia, che dopo la memoria di Porak arricchirono la letteratura citerò solo le seguenti che ho potuto più direttamente consultare: Paltauf (1891), Kauffmann, Bidder (1892), Klinger (1893),

Porak e Durante (1894), Apert (1895), Tschistowitsch (1897), Salvetti, Johannessen (1898), Joachimstal (1899), Legry, Hergott, Porak e Durante, De-Buck, Marie, Colleville (1900), Apert, Cestan, Cestan e Infroit, Collmann, Courtin, Klein, F. Regnault, Molin, Fochier, Ley e De-Buck, Bossi (1901), Durante, Comby, Mery, Morse, Kassowitz, Daniell, Mery e Labbé, Vilaire-Cabèche, Jaboulay, Leblanc, Lannois, Bar (1902), Comby, Hermann, Variot, Leriche, Poncet e Leriche, Vargas, Swoboda, Park-Vest (1903), Muggia, Silva (1904).

All'acondroplasia, che costituisce la classe più importante delle distrofie ossee congenite e che consiste essenzialmente in una difettosa ossificazione cartilaginea, mentre quella periostale è normale od alterata di poco, Durante mette a riscontro un'altra distrofia, più raramente descritta, in cui il difetto consiste in una difettosa ossificazione periostale, mentre quella cartilaginea è normale. Il nome di *cosidetto rachitismo fetale* abbraccia anche i casi di questa categoria, pei quali S. Müller propose il nome di *aplasia periostale* e Durante più propriamente quello di *displasia periostale* (termine già adottato da Klebs), e che fa riscontro con quello di *discondroplasia* di Molin.

Mentre nell'acondroplasia le epifisi delle ossa lunghe sono estremamente voluminose e le diafisi formate di tessuto eburneo, compatto, talvolta prive di canale midollare e non presentanti fratture, nella displasia periostale le epifisi non sono notevolmente allargate, le diafisi spesso ridotte, col tessuto compatto, limitato ad una sottile lamina periferica, sono molli, flessibili, donde la frequenza delle fratture. In questa ultima categoria rientrano i casi descritti da Klebs, Paltauf, Bidder, S. Müller, Porak e Durante (1894) e parecchi altri che vanno sotto il nome di *osteogenesi imperfetta.*

Stabiliti questi due tipi di distrofie ossee, sono possibili molte varietà nell'intensità e nell'estensione delle lesioni, ciò che spiega come in certi casi le affezioni siano state in certo qual modo compatibili colla vita. Inoltre queste lesioni possono essere presenti solo in qualche osso. Così Regnault descrisse casi di acondroplasia limitata agli arti superiori od

inferiori, od isolatamente a qualche osso: Jaboulay un caso in cui era limitata ad un solo omero. Porak e Courtin casi in cui era limitata ad un solo arto inferiore. Parallelamente a questi casi cito quello di Paltauf di displasia periostale, in cui l'osteogenesi del periostio appena iniziata nel femore, accennata nell'omero, era normale nel parietale.

La correlazione tra i disturbi di queste due forme di osteogenesi risulta ancora da quei casi di acondroplasia, in cui alla deficenza di ossificazione dalla cartilagine corrisponde un'ossificazione eccessiva da parte del periostio e dal caso di Müller in cui ad una mancanza quasi completa dell'ossificazione periostale corrisponde un'ossificazione cartilaginea più precoce e vivace.

Risulterebbe infine dalle osservazioni di Buday e di Gelden-Egmond, riferite da Durante, che possono esistere simultaneamente lesioni condrali e lesioni periostali. Ciò risulta già da parecchi casi di acondroplasia citati, e sopratutto emerge dal caso magistralmente descritto fin dal 1885 da Taruffi col nome di *pseudo-rachite fetale*, in cui il difetto di produzione ossea si estendeva pure al periostio a differenza di quanto era stato fino allora osservato. Durante, in due feti acondroplasici di 5 e 7 mesi, trovò all'esame istologico, accanto alle lesioni cartilaginee, un'ossificazione periostale incompleta.

In questi casi di displasia periostale che forse sarebbero più frequenti se più spesso alla descrizione dei casi seguisse l'esame anatomico ed istologico, l'alterazione pare risultare sopratutto da un riassorbimento eccessivo dell'osso diafisario. Sulla natura di questo processo però si è ancora all'oscuro e, secondo Durante, i casi relativi costituirebbero un gruppo ancora provvisorio; in alcuni pare possa essere invocata una forma precoce ed incompleta di rachitismo. Questo modo di vedere trova riscontro nella supposizione di Cestan, che nell'acondroplasia un'intossicazione del feto possa creare lesioni rachitiche localizzate ai nuclei cartilaginei, simmetriche e decorrenti molto rapidamente. Non credo però si possa generalizzare a tutti i casi questo concetto, a parte la differenza delle lesioni istologiche della cartilagine nel rachitismo e

nell'acondroplasia, perchè sia in questa che nella displasia periostale sarebbe strano che una malattia generale come il rachitismo intralciasse solo l'ossificazione cartilaginea rispettando la periostale ed inversamente. Più razionale appare l'ipotesi del Taruffi che nella pseudorachitide fetale (acondroplasia) l'alterazione del periostio rappresenti solo un grado massimo di estensione del difetto di produttività ossea, della stessa natura dell'alterazione della cartilagine.

Lo studio dell'acondroplasia acquistò importanza dopo che dal feto e dal neonato si estese alla 1ª ed alla 2ª infanzia ed all'età adulta: in questi ultimi casi, in mancanza di esami anatomici, soccorse la radioscopia e la radiografia: osservazioni furono pure fatte sull'acondroplasia degli animali e sugli scheletri acondroplasici dei musei.

Col sussidio di tutti i dati clinici, radiografici ed anatomici, si venne costruendo il tipo dell'acondroplasia, il quale, se ora è conosciuto in alcuni sintomi nuovi, nei suoi caratteri essenziali poco diversifica da quello di Parrot.

Macrocefalia, micromelia, assenza di deformità del torace, ispessimento della pelle, tali erano i sintomi cardinali descritti primitivamente da Parrot. Completano il quadro altri sintomi secondarii ed altri descritti recentemente, i quali, se si riscontrano nei casi tipici, mancano spesso o sono comuni ad altre affezioni; credo perciò utile passarli in rivista rapidamente, sopratutto per quello che riguarda la diagnosi differenziale dalle due malattie colle quali l'acondroplasia venne specialmente confusa, cioè col rachitismo e col mixedema.

La macrocefalia è uno dei caratteri più costanti, che contrasta stranamente colla brevità degli arti: essa manca in poche osservazioni, come in quelle di Variot e di Vargas in cui il capo era ben conformato. Quasi sempre esiste un grado notevole di brachicefalia; in un caso di Marie l'indice cefalico era di 100. Talora la macrocefalia è talmente pronunziata, colla sporgenza delle bozze frontali e parietali, coll'ampiezza della fontanella e delle suture, da simulare, anche in un'età relativamente lontana dalla nascita, l'idro-

cefalia, la quale veramente nell'acondroplasia è stata segnalata così spesso che Porak non crede sia un fatto puramente accidentale. La macrocefalia è però comune ad altre malattie. Se si tratta di un feto o di un neonato si può dire che essa è comune a tutte le distrofie ossee; se si tratta di un bambino più innanzi in età bisogna distinguerla da quella del rachitismo, giammai tanto spiccata, e da quella del mixedema, in cui la testa però si presenta piuttosto voluminosa indietro e ristretta in avanti. Alla macrocefalia nell'acondroplasia si accompagna non solo l'ampiezza della fontanella bregmatica, ma talora anche l'esistenza d'una fontanella soprannumeraria (obelica) lungo la sutura sagittale, la persistenza di quella lambdoidea e la sutura metopica. E per la diagnosi differenziale occorre nei primi anni di vita ricordare la craniotabe del rachitismo ed il fatto che anche nel mixedema l'ossificazione è incompleta e la fontanella bregmatica può rimanere aperta anche oltre il 30° anno di vita, ciò che non risulta dalle osservazioni di acondroplasici adulti.

La depressione nasale, l'ispessimento della pelle, l'abbondanza dei capelli alla nascita, la grossezza delle mani e dei piedi sono caratteri comuni anche al mixedema.

Il carattere essenziale dell'acondroplasia consiste nella brevità degli arti, in modo da formare del soggetto, che è affetto, un nano diverso dal nano rachitico e del nano mixedematoso. Nel mixedema le ossa degli arti sono pure grosse e corte, per la legge di Ollier che ogni osso che subisce un arresto di sviluppo in lunghezza s'ispessisce; ma questi arti presentano incurvature e possono accrescersi sotto l'influenza della cura tiroidea, perchè la cartilagine è solo in uno stato di torpore. Nel rachitismo il nanismo è dovuto sopratutto alle curvature della diafisi dei femori e delle tibie, e non ad una loro assoluta brevità; dato che si potessero raddrizzare gli arti di un rachitico, essi avrebbero una lunghezza uguale od anche superiore al normale.

Nell'acondroplasia invece la brevità degli arti è assoluta e permanente o quasi. Le cure tiroidee si mostrarono per lo più inefficaci: l'acondroplasico di Mery e Labbè, d'anni 12, che in sei mesi aumentò di statura di 5 cm. sotto l'influenza

della cura tiroidea, presentava una scoliosi doppia, aveva deformazioni clavicolari e toraciche e probabilmente aveva associati rachitismo e acondroplasia.

Nell'acondroplasia inoltre o non esistono curvature, secondo alcuni, o, secondo altri, esse sono leggere, simmetriche e non paragonabili per nulla a quelle del rachitismo. Se in qualche caso gli arti inferiori presentano incurvature, cio non è dovuto ad incurvature delle ossa nella diafisi, come nel rachitismo, ma bensì ciò avviene in corrispondenza dell'articolazione del ginocchio, ove la coscia si impianta in modo obliquo sulla gamba.

Infine carattere patognomonico di tale affezione è che la micromelia si riflette sopratutto sul segmento rizomelico. La brevità di questo segmento però non arriva sempre al punto da invertire il rapporto tra esso ed il segmento mesomelico: tale rapporto inverso manca nei casi di Daniel, in un caso di Apert, in parecchi di Regnault e di altri, oppure può mancare agli arti inferiori ed esistere ai superiori come nel caso di Mery e Labbé, oppure inversamente come nel 1º di Comby. A questo proposito Regnault divide gli acondroplasici in due varietà (forma classica e forma non classica), una in cui le estremità prossimali sono più corte che le distali, l'altra in cui le proporzioni sono inverse.

Un'osservazione importante a questo riguardo è che in molti casi in cui questo rapporto inverso è descritto nell'arto inferiore in confronto di altri in cui non esiste, ciò dipende dal modo diverso in cui sul vivente furono prese le misure, a seconda che nella misurazione della coscia si partì dalla spina iliaca anteriore-superiore o dal gran trocantere. Adottando questa seconda misurazione si ha una lunghezza notevolmente minore e non corrispondente alla lunghezza reale del femore (Broca).

Il diverso comportamento delle micromelia agli arti superiori ed inferiori rende ragione dell'incostanza di un altro sintomo, quello cioè che nella posizione di attenti l'estremità della mano arriva solo al grande trocantere. Questo sintomo infatti è in rapporto colla lunghezza delle coscie e degli arti superiori e coll'accentuazione dell'insellatura lombare. Se in

un acondroplasico gli arti superiori sono rispettati, ed invece è molto forte il rapporto inverso tra la lunghezza del segmento rizomelico e del mesomelico negli arti inferiori, e molto accentuata l'insellatura lombare, l'estremità della mano tenderà sempre più ad avvicinarsi al ginocchio.

L'insellatura lombare è uno dei caratteri più costanti dell'acondroplasia: essa risulta da un movimento di nutazione del sacro, mentre la colonna vertebrale rimane diritta e le natiche diventano molto sporgenti. Questo sintomo manca nel mixedema in cui il rachide è quasi sempre deviato: così pure è deviato nel rachitismo, come risulta dal caso di Mery e Labbé e dal 2° caso di Comby in cui il rachitismo complicava l'acondroplasia.

Altro carattere importante di questa forma morbosa è l'assenza di deformità del torace: tale carattere naturalmente manca nei casi complicati a rachitismo come in quelli testè citati. Occorre però osservare che un leggiero rosario costale, come nei casi di Salvetti, Kauffmann e Lannois non indica necessariamente rachitismo (Stoeltzner), e che Regnault descrisse lo scheletro di un feto affetto da acondroplasia iperplastica e generalizzata, la quale aveva invaso la colonna vertebrale e le coste, ed un altro in cui la malattia aveva preso coste e clavicole.

Caratteri proprii ma non costanti della malattia sono la lunghezza quasi eguale delle dita (mano quadrata), il dito medio in un piano posteriore, l'obliquità in basso ed in dentro delle pliche di flessione degli arti e la mano a tridente (Marie).

Quanto all'intelligenza degli acondroplasici esistono parecchie opinioni: per alcuni (H. Müller, Eberth, Kassowitz, Neumann, Klebs, Stoeltzner) il loro stato sarebbe cretinoide; per altri sarebbero intelligenti (Vargas, Comby). Il fatto è che la loro intelligenza è abbastanza limitata (Silva) e nella maggior parte delle osservazioni è descritta al di sotto della media. L'ammalato di Marie, studiato a questo riguardo da Foerster, a 21 anni aveva l'intelligenza di un piccolo bambino: poteva copiare senza errori e senza alcuna difficoltà, a furia di esercizio, qualunque testo scritto o stampato, ma non ne capiva affatto il senso. Se furono però da taluni con-

siderati come cretini, ciò dipende anche dal fatto che talora all'acondroplasia si associa il mixedema. Secondo Vilaire-Cabèche l'intelligenza sarebbe uguale alla media. In ogni caso però è bene ricordare come anche nel rachitismo, accanto ai casi di sviluppo intellettuale ritardato, vi siano quelli con sviluppo intellettuale precoce (Comby); inoltre l'epoca in cui principia uno stato cretinoide in un acondroplasico può dare un criterio di un sopraggiunto mixedema, tenendo però presente il fatto che il mixedema congenito può manifestarsi solo parecchi mesi dopo la nascita, od anche più tardi (forma tardiva), forse per una funzione di compenso di altre ghiandole (timo).

I dati poi forniti dalla radiografia sulla forma delle ossa servono più che tutto a distinguere l'acondroplasia dal rachitismo, nel senso che dimostrano ossa massicce e spesse, non torte, nè arrotondite o tumefatte o presentanti calli di frattura come nel rachitismo. Inoltre esse presentano epifisi ingrossate e salienze muscolari molto marcate, perchè le ossa acondroplasiche ipertrofizzandosi subiscono maggiormente la pressione dei muscoli che già nel feto sono allo stato di tonicità (Regnault); invece nel rachitismo le salienze sono poco marcate, le apofisi possono essere accentuate, ma sono sempre fragili, aguzze, a base stretta, e non danno l'impressione di muscoli spessi che vi si inseriscono.

Infine la radiografia ha stabilito un sintomo decisivo per la diagnosi, quello cioè che la testa del perone arriva più in alto del normale, e prende talora parte all'articolazione del ginocchio (Marie), fatto che Cestan avrebbe riscontrato anche per il radio. Tale sintomo però manca in molti casi, e fra gli altri in quelli di Lannois, riguardanti fratello e sorella acondroplasici.

L'esame anatomico poi, fatto finora solo su feti o su scheletri di musei, ha dimostrato parecchie altre particolarità sulla conformazione delle ossa, e sopratutto nel cranio ha dimostrato che spesso esiste una sinostosi precoce delle ossa della base. Le ricerche istologiche infine, sopratutto di Spillmann, hanno dimostrato che la lesione fondamentale consiste in un disordine nella stratificazione della cartilagine.

Dal complesso sintomatico appare adunque che, analizzando il quadro dell'acondroplasia, esso è sempre uno dei più caratteristici, benchè molti sintomi sieno comuni ad altre malattie, e specialmente al rachitismo ed al mixedema. E nei due casi che descrivo s'imponeva appunto la diagnosi differenziale da queste due malattie (1).

Osservazione 1ª.

Acondroplasia e displasia periostale. Reperto anatomico.

M. M., nata il 2 aprile 1902 in Torino, si presentò all'ambulatorio pediatrico dell'Ospedale Maria Vittoria indirizzata al professore Motta che me ne concesse gentilmente lo studio, il 20 novembre 1902, in età cioè di mesi 7 1/2 circa.

Il padre è in età di anni 43; la madre di anni 35. È esclusa in modo assoluto la sifilide. Il padre è di statura media e così pure tutti gli ascendenti e collaterali; soffrì di ischialgia e va soggetto a lombaggine; soffrirono pure di ischialgia un nonno paterno ed una zia: uno zio paterno ebbe convulsioni ed un cugino del padre sofferse di asma bronchiale. La madre è sana, un suo fratello morì a 2 anni rachitico. Nessuna altra malattia d'importanza si incontra nè negli ascendenti nè nei collaterali sia dal lato paterno che materno.

La madre ebbe 7 bambini tutti viventi ed un aborto di 30 giorni tra il 6º bambino e la presente che è l'ultima nata della famiglia. I fratelli sono tutti sani: il primo ha ora 13 anni e sofferse di eczemi: furono tutti allattati dalla madre, donna sana e robusta, fino a 12-15 mesi. Sono tutti di statura normale, eccetto una bambina di 3 anni, che è di una statura alquanto inferiore alla norma.

Durante la gravidanza della presente bambina la madre ebbe vomito fino a 3 mesi e quindi dolori di ventre ed agli arti inferiori, dove presentava varici. La bambina nacque di 8 mesi con parto facilissimo: il liquido amniotico era scarso. Alla nascita i parenti si accorsero che essa era bassa di gambe e che aveva capelli lunghi foltissimi ed il cranio molle. La bambina ebbe allattamento materno esclusivo, regolato: non ebbe mai alcun disturbo gastro-intestinale: fu abitualmente stitica.

Ad un esame sommario fatto all'ambulatorio il giorno della sua presentazione, il 21 novembre 1902, in età di 7 mesi e 19 giorni,

(1) I casi furono presentati alla Società di Pediatria (sezione piemontese) nelle sedute del 12 febbraio e 25 novembre 1903 e 11 giugno 1904.

colpì anzitutto la brevità degli arti inferiori della bambina, il capo voluminoso, l'ampiezza della fontanella bregmatica, i capelli lunghi, la pelle esuberante, le mani ed i piedi grossi e carnosi, l'insellatura lombare, il torace ben conformato e l'intelligenza sorprendente della bambina, che balbettava già le prime parole. Da questi caratteri ho fatta diagnosi di acondroplasia.

Un esame più completo della bambina fu fatto il 7 febbraio 1903, in età di 10 mesi, e fino a quest'epoca, essa aveva continuato a godere ottima salute. Continuava l'allattamento materno esclusivo, regolato e mai si verificarono disturbi di digestione. Solo di notte la bambina presentava *cornage* ed aveva dispnea. L'aspetto era intelligentissimo e la bambina, nettamente precoce negli atti percettivi, stupiva per la pronunzia netta di varie parole. Nessun disturbo presentava nei sensi della vista e dell'udito.

Statura cm. 63; pelle ispessita con abbondante pannicolo adiposo, non edematosa; muscolatura sviluppata e floscia. Macrocefalia molto pronunziata; capelli lunghi e folti; sporgenti le bozze frontali e parietali; nessun punto dolente sul capo. F. bregmatica molto larga, con diametri trasverso ed antero-posteriore di cm. 6; la divaricazione tra il frontale ed il parietale si estende di più verso destra. Circonferenza del capo cm. 48: D. O. F. 15,7: O. M. 18,8: trasverso massimo 13,5; bitemporale 13,1: S. O. Br. 14,6: I. c. = 86.

La faccia è appiattita e presenta un aspetto senile; l'insellatura del naso è molto marcata, l'apertura delle narici è larga e beante; palato ogivale, tonsille ipertrofiche, vegetazioni adenoidi.

Circonferenza al collo cm. 24. Non si scorge alcun infossamento che possa fare pensare ad una mancanza del corpo tiroide: alla palpazione esso sembra avere il volume e la consistenza abituale.

Torace ben conformato, simmetrico, nessuna sporgenza dello sterno, nessuna traccia di rosario, nessuna alterazione alle clavicole. Dorso sporgente, ma nessuna deviazione alla colonna dorsale. Circonferenza alla mammella cm. 39. Nulla di particolare ai polmoni ed al cuore.

Addome voluminoso e timpanico: fegato e milza impalpabili. Circonferenza all'ombelico cm. 42. Lunghezza dal manubrio dello sterno al pube cm. 25: dal manubrio dello sterno all'apofisi xifoide cm. 9, dall'apofisi xifoide all'ombelico cm. 8, dall'ombelico al pube cm. 8. Insellatura lombare molto pronunziata e colonna lombare diritta: sporgenza dei glutei.

Lunghezza dell'arto superiore, dall'acromion all'estremità inferiore del dito medio dal lato esterno, a S. cm. 23. a D. cm. 25,5. Lunghezza del braccio, dall'acromion all'olecrano, a S. cm. 9, a D. cm. 10. Lunghezza dell'antibraccio, dall'olecrano all'apofisi stiloide del cubito, a S. cm. 8, a D. cm. 9. Lunghezza della mano,

dall'apofisi stiloide del cubito all'estremita del medio, a S. cm. 6, a D. cm. 6 1|2.

Dita molto grosse; evidente la disposizione della mano a tridente. Dito medio e indice lunghi quasi egualmente a D.: a S. sono lunghi egualmente l'anulare ed il medio da una parte, e l'indice ed il mignolo dall'altra: quest'ultima disposizione è meno evidente a D.; in complesso una mano pressochè quadrata d'ambo i lati. Il dito medio si trova in un piano posteriore: in entrambe le mani il dito più lungo è l'indice. Unghie larghe e corte. Circonferenza massima alla mano cm. 12.

Lunghezza dell'arto inferiore, dalla spina iliaca anteriore-superiore al malleolo esterno, a S. cm. 23, a D. cm. 22. Lunghezza della coscia, dalla spina iliaca anteriore-superiore alla testa del perone, a S. cm. 14, a D. cm. 13. Lunghezza della gamba, dalla testa del perone al malleolo esterno: a S. cm. 9, a D. cm. 9. Distanza dal malleolo esterno al suolo, cm. 3,5. Piedi grossi e carnosi, dita grosse.

Le pliche cutanee si vedono sopra tutto profonde agli arti inferiori, in modo da limitare veri cuscinetti di adipe, come risulta dalla fotografia (fig. 1). L'estremità della mano, nella stazione eretta, distesa lungo il tronco, oltrepassa di quasi 1 cm. il gran trocantere.

Circonferenza a metà della coscia cm. 19, ai polpacci cm. 26. Distanza tra le spine iliache anteriori-superiori cm. 22, tra le creste iliache cm. 28.

La radiografia, fatta il 7 febbraio nell'Istituto di Anatomia normale (fig. 2), dimostra agli arti inferiori diafisi regolari, spesse specialmente alle estremità: esse non presentano nodosità o calli di frattura: i femori non presentano curvature più esagerate del normale: alla gamba queste curvature sono più accentuate, ma regolari, uniformi e simmetriche: la distanza tra il femore e le ossa della gamba è molto ampia, ciò che lascia supporre epifisi completamente cartilaginee molto ingrossate. Per ciò la radiografia non illumina affatto sul punto di arrivo della testa del perone come pure non illumina sulla mancanza o dimensioni del canale midollare.

La bambina continuò a vivere in uno stato di salute soddisfacente e ad essere nutrita esclusivamente e regolatamente col latte della madre. Le funzioni digestive si fecero sempre bene, ma essa non solo non potè mai reggersi in piedi, ma ciò non fu neppure mai tentato, perchè non poteva neppure reggere il peso del tronco stando seduta per cui doveva venire appoggiata d'ogni lato. Continuarono i disturbi della respirazione, senza però accenno a laringospasmo. Ad 1 anno spuntarono i 4 incisivi mediani senza alcun disturbo.

Verso la fine di maggio 1903 la bambina contrasse pertosse: in principio di giugno presentò una foruncolosi generale e broncopolmonite doppia, della quale morì il 9 giugno, in età di 14 mesi. Di tronco si era sviluppata e cresciuta, non così degli arti; 15 giorni prima di morire pesava Kg. 12,300: le misure degli arti erano per nulla modificate.

Essendo la bambina morta in casa privata, non potei subito ottenerne l'autopsia, ma per le pratiche fatte dal Chiar.mo prof. Fusari, potei esumarne la salma 5 mesi dopo, cioè il 13 novembre 1903. Cercai allora di utilizzare per il mio studio la parte più importante dello scheletro, cioè gli arti ed il cranio, tralasciando le ossa del tronco a causa dello stato del cadavere.

Riporto anzitutto le misure dei segmenti degli arti, avvertendo che per quelli superiori, essendo qualche epifisi andata perduta all'autopsia, le misure riguardano solo le diafisi.

Femore.

Lunghezza dalla testa al condilo interno	a sinistra	mm.	110	a destra	111 1|2
» dall'apice del gran trocant. al condilo est.	»	»	97	»	98
» dall'apice del gran trocant. al condilo int.	»	»	102	»	103
Circonferenza al terzo superiore	»	»	46	»	48
» » medio	»	»	36	»	37
» » inferiore	»	»	43	»	45 1|2
Diametro massimo della testa	»	»	21	»	21
» » trasverso epifisi prossimale	»	»	27	»	26 1|2
» » » » distale	»	»	32 1|2	»	33 1|2

Tibia.

Lunghezza dall'eminenza intercondiloidea della testa all'apice del malleolo mediale	»	»	88	»	90 1|2
Circonferenza al terzo superiore	»	»	43	»	44
» » » medio	»	»	34	»	33
» » » inferiore	»	»	37 1|2	»	37
Diametro massimo trasverso epifisi prossimale	»	»	30	»	30
» » » » distale	»	»	21	»	21

Perone.

Lunghezza dalla testa all'apice del malleolo int. a sinist.	»	»	77	»	76
Circonferenza al terzo superiore	»	»	21	»	17 1|2
» » » medio	»	»	20	»	20
» » » inferiore	»	»	23	»	21
Distanza dello spazio interosseo al terzo superiore	»	»	8	»	6
» » » » medio	»	»	6	»	5
» » » » inferiore	»	»	4	»	4 1|2

Rotula.

Diametro verticale	mm. 15
» trasverso	mm. 15
» antero-posteriore	mm. 6

Clavicola. Lunghezza 58 1|2.

Omero.

Lunghezza della diafisi	a sinistra	mm.	69	a destra	68
Circonferenza al terzo superiore	»	»	45	»	44
» » » medio	»	»	34	»	34
» » » inferiore	»	»	43	»	40

Radio.

Lunghezza della diafisi	»	»	58	»	57
Circonferenza al terzo superiore	»	»	25	»	26 1|2
» » » medio	»	»	21	»	21 1|2
» » » inferiore	»	»	21 1|2	»	23

Cubito.

Lunghezza della diafisi	»	»	61	»	62
Circonferenza al terzo superiore	»	»	28	»	27 1|2
» » » medio	»	»	20	»	21
» » » inferiore	»	»	19	»	20 1|2

Nel femore sinistro troviamo un relativo ingrossamento dei due trocanteri, specialmente del piccolo, il quale sporge medialmente assai più che non in condizioni normali. Più che una cresta intertrocanterica noi troviamo la continuazione tra le due apofisi mediante una robustissima sbarra ossea, la quale contorna così la porzione inferiore del collo anatomico del femore dando alla faccia posteriore dell'estremità superiore di esso un aspetto stranamente bitorzoluto. Immediatamente al disotto di tale sporgenza intertrocanterica ha origine una robustissima cresta ossea longitudinale che decorre in basso per 1 1|2 mm. circa tra la faccia posteriore del femore e la faccia esterna, e non rappresenta che un'esagerazione della biforcazione esterna della linea aspra. Sulla parte media della diafisi subito al di sotto di questa cresta vi è un ampio foro che dava passaggio probabilmente all'arteria nutrizia.

Tali disposizioni sono identiche anche nel femore destro.

Le estremità di ciascun femore rispetto alla diafisi sono molto ingrossate, in confronto degli omeri, in modo che il diametro trasverso massimo del collo chirurgico dell'omero uguaglia esattamente il diametro trasverso massimo del collo chirurgico del femore.

Le curvature dei due femori sono abbastanza normali a concavità posteriore.

Invece le due ossa della gamba sono complessivamente curve a concavità anteriore. La curvatura è assai più spiccata nei peroni d'ambo i lati: essa è rivolta in avanti ed all'esterno: i margini interossei del perone e della tibia sono ottusi: per rispetto alla tibia il perone ha anche una posizione più posteriore che normalmente. Tale fatto è in realtà più apparente che reale in quanto

le due articolazioni tibio-peroneali, rispettivamente superiore ed inferiore, sono nella posizione normale; solo la diafisi peroneale per la curva sovraccennata è fortemente spostata in dietro ed in dentro: la testa del perone si trova in alto nelle condizioni normali e non prende parte all'articolazione del ginocchio.

Le ossa della coscia e della gamba formano un angolo ottuso aperto in fuori, discendendo il condilo interno più in basso che l'esterno. Il malleolo esterno giunge allo stesso livello del malleolo interno d'ambo i lati, per rispetto al piano orizzontale.

Nell'omero sono molto pronunziate le tuberosità, il solco intertubercolare e l'eminenza deltoidea: molto accentuata la curvatura a concavità anteriore; la diafisi omerale è ingrossata e irregolarmente rugosa, specie nella parte superiore. Molto accentuate sono pure le curvature a concavità interna delle ossa dell'avambraccio, regolari, uniformi e simmetriche.

Per istudiare la conformazione interna delle ossa ho praticato una sezione longitudinale del femore e dell'omero. Dalla sezione del femore risulta che la lamina compatta del corpo dell'osso è molto sottile, specie nella sua metà mediale, ove il suo spessore è minore di 1 mm.: alla parte laterale è di 2 1|2 mm. alla metà del corpo. Tale lamina compatta va leggermente ispessendosi portandosi alle estremità della diafisi.

Faccio qui notare che avendo portato il mio esame su pezzi avuti molto tempo dopo la morte e quindi in condizioni di macerazione avanzatissima, non mi fu possibile praticare un esame istologico tale che se ne potessero ritrarre dati attendibili. Macroscopicamente però era visibile un'estrema deficenza di ossificazione non solo dal lato della cartilagine, ma ancora dal lato del periostio, e, riportando misure sulla estensione del tessuto spugnoso, credo opportuno fare osservare che il getto di acqua corrente col quale mi fu possibile liberare le trabecole, può forse avere alterata la disposizione di queste od esportato le più fini.

L'altezza massima del tessuto spugnoso all'estremità superiore misura appena 2 cm. in rapporto dell'asse, ed all'estremità inferiore 1 cm. Nella parte media del corpo accanto alla lamina compatta esiste verso la metà mediale un tratto di 3 cm. verso l'alto mancante completamente di trabecole: in basso da questo lato il tessuto spugnoso è ridotto a poche trabecole: compare più abbondante verso la metà laterale dello spazio midollare. Le sue trabecole alle estremità cominciano estremamente sottili, isolate, facilmente depressibili alla superficie di sezione, e vanno via via facendosi più stipate, riunendosi tra di loro in corrispondenza dell'interlinea epifisaria. Le dimensioni dei nuclei spugnosi alle estremità del corpo femorale, specialmente inferiore, sono più piccole di quelle che si riscontrano nelle condizioni normali.

Il canale midollare risulta molto ampio, di 9 mm. di diametro alla parte media, non è però esattamente cilindrico, essendo più sviluppate le trabecole alla parte laterale.

Il pericondrio delle epifisi superiore ed inferiore appare relativamente molto ispessito e così pure ispessito è il periostio che riveste le estremità inferiore e superiore del corpo.

Il diametro trasverso massimo del nucleo epifisario del femore è di 1 cm; quello del nucleo osseo della testa femorale è di 6 mm.

Le cartilagini epifisarie si presentano dello stesso aspetto in tutta la loro estensione e macroscopicamente non si può scorgere alcuna differenza tra la porzione soprastante al nucleo osseo e quella accollata alla diafisi. Tutto l'osso è di consistenza molle e si lascia facilmente intaccare del coltello.

La consistenza dell'omero è minore di quella del femore, in modo che l'osso si può facilmente comprimere e deformare: in sezione longitudinale le parti sono compressibilissime. La lamina ossea compatta alla parte media è di 3 mm. di spessore alla parte laterale, e di 1 1/2 mm. alla parte mediale in sezione longitudinale. L'ampiezza del canale midollare alla parte media è di 7 millimitri. La sua superficie interna è assai più irregolarmente bernoccoluta di quella del femore, con una certa quantità di trabecole ossee anche alla parte mediale, le quali però sono per lo più tese tra due porzioni vicine della superficie ossea, non riuscendo ad attraversare tutto il canale. Nella parte superiore del corpo, inferiormente alla porzione spugnosa esiste, alla faccia posteriore, uno spazio di 2 cm. privo affatto di trabecole. Il tessuto osseo spugnoso delle estremità del corpo è evidentemente e chiarissimamente molto meno sviluppato che nelle condizioni normali: questo fatto si rende evidentissimo in rapporto dell'estremità inferiore della diafisi omerale, in cui le trabecole sono relativamente molto scarse, fino all'interlinea epifisaria, non riuscendo a formare il caratteristico trabecolato osseo delle condizioni normali. In alto, lo strato trabecolare misura l'altezza longitudinale massima di 6 mm. alla parte media in rapporto dell'asse. Manca ogni traccia di nucleo osseo dell'epifisi inferiore; dell'epifisi superiore non posso dare indicazioni non avendola rintracciata all'autopsia.

Nella clavicola gli spazii lasciati dalle trabecole del tessuto spugnoso sono più ampii del normale, in modo da dare l'aspetto di un canale midollare quale si riscontra nelle ossa lunghe.

Le lamine dei parietali sono sottili e gli spazii diploici relativamente ampii.

I dati forniti dall'esame clinico e radiografico di questa bambina erano più che sufficienti a stabilire la diagnosi di acondroplasia e difatti, passando in rivista i sintomi di

questa malattia, troviamo che in questo caso esistevano quasi tutti.

La macrocefalia era spiccata: grande circonferenza, cm. 48, con un notevole grado di brachicefalia: I. c. = 86. Tanto era spiccata questa macrocefalia che, unita alle dimensioni della f. bregmatica, al divaricamento dei frontali dai parietali, sopratutto a destra, ed alla sporgenza delle bozze frontali e parietali, dava l'aspetto d'una testa idrocefalica. La conformazione della faccia interna delle ossa craniane presentava inoltre fosse cerebrali e cerebellari molto pronunziate, il che deporrebbe appunto in favore di una idrocefalia. L'autopsia, nelle condizioni speciali in cui venne eseguita, non poteva illuminare molto al riguardo: però dai sintomi presentati in vita dalla bambina credo che si possa senz'altro escludere l'idrocefalia, data l'intelligenza sua, il normale funzionamento dei sensi e la mancanza di qualunque fenomeno nervoso sensitivo o motore. Inoltre, da un esame attento del capo si rileva chiaramente che l'aspetto è diametralmente diverso da quello dell'idrocefalia, in cui il volume della faccia ristretto e la sua forma triangolare contrastano vivamente col volume eccessivo del capo, sopratutto delle regioni frontali.

La bambina a 10 mesi aveva una statura di cm. 63, quindi di molto inferiore alla norma: difatti dalle tavole di Quetelet risulta che un bambino ad un anno misura 70 cm. di altezza. Questo nanismo nel nostro caso era appunto dovuto alla micromelia e sopratutto depone in favore di questa il fatto che dalla nascita a 14 mesi tale carattere si era di poco modificato, mentre il tronco si sviluppava. E difatti troviamo nella nostra bambina che la lunghezza degli arti inferiori, misurata dalla spina iliaca anteriore e superiore, è di cm. 23 a S. (coscia 14, gamba 9), 22 a D. (coscia 13, gamba 9); quella degli arti superiori, misurata dall'acromion all'apofisi stiloide del cubito, di cm. 17 a S. (braccio 9, antibraccio 8) e 19 a D. (braccio 10, antibraccio 9).

A questo proposito ho voluto prendere la misura di una bambina dell'età di 14 mesi normale ed ho trovato che su una lunghezza totale di cm. 75, si aveva una lunghezza degli arti inferiori, dalla spina iliaca anteriore-superiore al mal-

leolo esterno, di cm. 34,5 (coscia 20, gamba 14,5), ed una lunghezza degli arti superiori, dall'acromion all'apofisi stiloide del cubito, di cm. 25 (braccio 14, antibraccio 11).

Ho pure voluto prendere le misure di una bambina avente la statura della presente, cioè di 63 cm.: essa era di età di circa 4 mesi, ed ho trovato che la misura degli arti inferiori, presa come sopra, era di cm. 25,5 (coscia 14,5, gamba 11), quella degli arti superiori di cm. 21 (braccio 12, antibraccio 9).

Risulta da questi dati che, pure essendoci una spiccata micromelia, essendo la lunghezza degli arti della mia bambina a 14 mesi inferiore a quella di una bambina di 4 mesi, essa però non colpiva sopratutto il segmento rizomelico, in modo che il rapporto inverso non era verificato. Negli arti superiori però la lunghezza di questo segmento in confronto del mesomelico è di gran lunga inferiore a quello che si verifica negli arti inferiori, in modo che la gamba è lunga quanto l'antibraccio. (Braccio 9-10, antibraccio 8-9; coscia 14-13, gamba 9). Lo studio della conformazione interna delle ossa dà ragione di questo fatto, dimostrando nell'omero, per rispetto al femore, una maggiore intensità del disturbo di ossificazione. Faccio rilevare ancora che nel mio caso le misure della coscia furono prese partendo dalla spina iliaca anteriore superiore e non dal gran trocantere, ciò che mi diede una lunghezza superiore alla reale come dimostrò l'esame anatomico.

L'estremità della mano oltrepassa alquanto il trocantere, ma già abbiamo visto come ciò dipenda dalla varia intensità del processo nei vari segmenti e dal grado dell'insellatura lombare.

Il torace non presentava alcuna alterazione, era simmetricamente costituito e non si poteva scorgere nè palpare alcunchè accennante ad un rosario rachitico. Altri caratteri dell'acondroplasia nel nostro caso erano: la mano a tridente, l'esuberanza e l'ispessimento della pelle, la lunghezza quasi uguale delle dita, il dito medio in un piano posteriore, la forte insellatura lombare, il naso a sella, la grossezza delle dita della mano e del piede, i capelli lunghi fin dalla nascita, l'assenza di deviazioni della colonna vertebrale.

La palpazione degli arti poi faceva riscontrare un altro dato importante che ho potuto constatare direttamente sulle ossa, cioè l'ingrossamento delle epifisi.

Tutti questi dati, dedotti dall'esame somatico del mio caso, uniti a quelli dell'esame radiografico, servivano a diagnosticarlo per acondroplasia e distinguerlo dai casi di mixedema e di rachitismo.

Distingue il mio caso dal mixedema, oltre la presenza dei sintomi proprii dell'acondroplasia, l'assenza della facies caratteristica di questa malattia, dell'edema della pelle, della secchezza dei capelli, della sonnolenza e sopratutto dello stato cretinoide che si trova sempre più o meno spiccato in detta malattia. Gioverà ancora ricordare la nessuna deviazione laterale della colonna vertebrale, la lingua non prolabente, la dentizione iniziata a 10 mesi e la micromelia speciale.

Un semplice colpo d'occhio alla radiografia dimostra poi che queste ossa colla loro forma regolare e liscia, colla mancanza di curvature speciali alle coscie e con curvature leggere e simmetriche alle gambe, si differenziano completamente dalle ossa rachitiche bernoccolute ed angolose, e presentanti curvature multiple e non simmetriche. Il nanismo nel mio caso è ben diverso dal nanismo rachitico, dovuto solo agli arti inferiori rammolliti ed incurvati, mentre i superiori conservano la loro lunghezza onde l'estremità della mano arriva fin quasi al ginocchio. Inoltre escludono il rachitismo la mancanza di deformità della cassa toracica, di incurvamenti costali e vertebrali, del rosario, dello svasamento delle false coste, del rammollimento dell'apofisi xifoide. Se si volesse pensare ad un rachitismo congenito guarito, mancano i calli di frattura. Ma, trattandosi di una bambina i cui dati furono presi a 10 mesi di età, si può pensare al rachitismo vero extrauterino, sia come processo essenziale, sia come processo complicante l'acondroplasia, come nei casi di Mery e Labbé, di Comby e di Variot; ed in favore di tale modo di vedere parlerebbero questi dati: la ritardata ossificazione della fontanella, una tendenza al valgismo delle ginocchia, la dentizione in ritardo e l'impossibilità della deambulazione.

A parte i caratteri differenziali decisivi più sopra accennati, bisogna ricordare che tutti i sintomi presentati da questa bambina, che io ho potuto constatare fin dall'età di mesi 7 ½, datavano dalla nascita, e si sa che il rachitismo quasi mai si inizia prima dei 6 mesi. Inoltre occorre ricordare che a questa bambina soccorse l'alimentazione di madre eccezionalmente sana e robusta e fornita di latte buono ed abbondante, somministrato regolarmente, e che in essa fino a 13 mesi fecero completamente difetto i disturbi digestivi o qualche altra malattia, causa efficiente del rachitismo.

Quanto all'ampiezza della fontanella, ricordiamo quanto risulta dalle esperienze di Fede e Finizio, che cioè essa non significa necessariamente rachitismo, bensì un fattore più generico, cioè ritardata ossificazione, e quanto afferma Stoeltzner che non bisogna considerare come rachitico ogni neonato che abbia una fontanella un po' ampia. D'altra parte l'ampiezza della fontanella è descritta da Regnault fra i caratteri normali del cranio acondroplasico. Ricordo ancora il caso di Porak e Durante in cui vi era craniotabe e si trattava di un processo diverso dal rachitismo.

Quanto alla curvatura abnorme presentata dagli arti inferiori a livello del ginocchio, essa è completamente diversa dal ginocchio valgo che può presentarsi nei rachitici. Infatti in questi l'arcuatura è data dalle diafisi che hanno delle curvature abnormi, mentre invece nel mio caso, come succede nell'acondroplasia (Silva), le diafisi del femore e della tibia facevano un angolo convesso all'esterno in corrispondenza del ginocchio, impiantandosi la coscia in modo obliquo sulla gamba, a causa del maggior sviluppo del condilo interno, come dimostrò l'esame anatomico.

Quanto al ritardo della dentizione e della deambulazione osservo che non si può generalizzare il concetto di Comby che gli acondroplasici, a parte la brevità degli arti, siano esseri normali: uno dei malati di Marie cominciò a camminare a 18 mesi; nel mio caso poi all'acondroplasia si associava, come vedremo, un'altra lesione così grave, che non poteva che ritardarne lo sviluppo organico.

Per tutte queste ragioni, dai sintomi presentati dalla mia

bambina all'età di 10 mesi, per nulla modificati all'epoca della morte, la diagnosi clinica era di acondroplasia pura.

Dallo studio della conformazione esterna delle ossa degli arti risultano confermati tutti quei dati che l'esame radiografico aveva dimostrato e che vengono descritti nell'acondroplasia e che non si trovano nelle ossa rachitiche. Infatti troviamo quì ossa corte e spesse, brevità specialmente del segmento rizomelico agli arti superiori, ingrossamento delle epifisi, ingrossamento delle tuberosità e delle impronte muscolari. Infatti questi rilievi osteogenici in vicinanza delle estremità ossee vengono interpretati come conseguenza dello sviluppo muscolare considerevole degli acondroplasici (Leriche), ed è appunto per azione muscolare che si sono esagerate le curve nel mio caso, curve, come abbiamo visto, regolari e simmetriche, ben diverse dalle curvature angolose ed irregolari del rachitismo. Inoltre, mentre in questo le curvature esistono specialmente ai femori ed alle tibie e sono meno accentuate agli arti superiori, nel mio caso i femori invece presentavano curve normali: queste erano accentuate specialmente agli arti superiori. Ciò dimostra la loro origine da azione muscolare, favorita, nel nostro caso, dalla cedevolezza della diafisi specialmente agli arti superiori. Questo studio dimostra ancora a che era dovuto l'angolo ottuso aperto in fuori formato dalle ossa della coscia e della gamba, ben diversamente da quello che succede nel rachitismo.

Lo studio della conformazione interna delle ossa infine confermò pure la diagnosi di acondroplasia, ma dimostrò ancora che il disturbo di ossificazione non era limitato alla cartilagine epifisaria, ma si estendeva anche al periostio.

Da esso infatti risulta in modo evidente anzitutto un ritardo dell'ossificazione cartilaginea, come lo dimostra la scarsezza del tessuto spugnoso all'estremità delle diafisi, il diametro minore dei nuclei ossei epifisarii nel femore e la mancanza di qualunque accenno di ossificazione all'epifisi inferiore dell'omero, dove normalmente compare verso la metà del primo anno (Rambaud e Renault); tutto ciò non fa che confermare la diagnosi di acondroplasia. Ma appunto perchè si tratta di ossa acondroplasiche il fatto più importante è

quello che, invece di esserci qui un osso compatto diafisario con obliterazione del canale midollare per la conservata osteogenesi periostale, troviamo un osso diafisario estremamente rarefatto, con enorme cavità midollare e ridotto ad una sottile lamina periferica di tessuto compatto.

Trattandosi di un osso rarefatto, il primo pensiero corre al rachitismo. Ora, essendo questa rarefazione associata all'acondroplasia, malattia fetale, si potrebbe pensare ad un rachitismo congenito. Questa ipotesi va esclusa senz'altro, perchè un rachitismo incominciato nell'utero, dato che avesse concesso per qualche tempo la vita, a 14 mesi sarebbe completamente decorso, e si troverebbe allora un osso deformato ed eburneo. Di più dovremmo a questo proposito ripetere quanto già abbiamo notato discutendo la diagnosi clinica, che cioè il rachitismo avrebbe avuto tempo di dare altri fenomeni e sopratutto le alterazioni toraciche.

Per le stesse ragioni si deve escludere un rachitismo precoce od iniziatosi nel primo anno di vita.

Una obbiezione che ha molto valore credo sia la seguente: in questa bambina acondroplasica, venuta su in stato di debolezza scheletrica, ma esente da qualsiasi altra malattia, potrebbe nell'ultimo mese di vita, durante la pertosse, essersi iniziato un rachitismo, il quale alla morte si trovava avere prodotto soltanto la rarefazione delle ossa e non ancora deformità scheletriche. Notiamo però che questa rarefazione era veramente esagerata per un rachitismo che non aveva ancora dato alcun sintomo apprezzabile all'esame ed inoltre che anche in questo primo periodo del rachitismo la cartilagine di congiunzione, o strato condroide di Broca, o, come la chiama Cornil, la cartilagine rachitica, diventa molto spessa, fino a 12 mm., azzurrastra, rammollita, si stacca colla macerazione in acqua in guisa che l'epifisi si trova allora scollata e separata dalla diafisi. Nel mio caso invece la cartilagine non presentava alcuna differenza macroscopica in tutta la epifisi e, per quanto il cadavere fosse in stato di macerazione avanzata e le sezioni dei femori sieno state sottoposte a lungo all'azione dell'acqua corrente, le epifisi rimanevano pure sempre nei femori saldamente accollate alla diafisi. A questo proposito ho

confrontato queste sezioni con altre di ossa di un bambino, presentante fenomeni gravi di rachitismo, con laringospasmo e morto in età di 13 mesi: non soltanto in queste sezioni lo strato della cartilagine proliferante era molto spesso e sporgente sulla superficie di sezione, ma anche lo strato spugnoso delle estremità era più stipato che in questo caso. Si potrebbe però osservare che nella bambina, trattandosi di un osso acondroplasico, in cui la cartilagine poteva essere già alterata, od anche mancare, il rachitismo potrebbe non dare le lesioni caratteristiche. Nulla posso dire a questo proposito essendomi stato impossibile l'esame istologico e non esistendo nella letteratura alcun esame anatomico nei pochi casi descritti in cui all'acondroplasia era realmente associato il rachitismo.

Si può nel mio caso spiegare questa rarefazione dell'osso diafisario con un processo di displasia periostale, come nei casi che ho appunto citati prima, la quale, non essendo di grado tanto elevato come in quelli, abbia concesso la vita nelle condizioni di estrema debolezza scheletrica quali furono quelle presentate dal mio caso? Nei casi di Taruffi, di Klebs, di Paltauf, di Bidder, di S. Müller, di Buday, di Porak e Durante, di Gelden-Egmond, le lesioni anatomiche, a parte la presenza di calli di fratture, sono le stesse, e, come quello del Taruffi, il mio caso si può spiegare come un difetto più intenso della produttività ossea in confronto dei casi di acondroplasia pura.

Questa spiegazione appare la più razionale ed in suo appoggio sta il fatto che la bambina in tutta la sua vita non ha mai potuto equilibrare il suo scheletro, ciò che dimostra che le ossa dovevano essere fragili e ciò senza mai presentare traccia di rachitismo. La mancanza di calli di frattura, come nel caso di Klebs, non infirma la diagnosi di displasia periostale, non rappresentando essi un elemento integrante della malattia (caso di Müller complicato con osteopsatirosi).

Concludendo adunque dirò che l'esame clinico e radiografico del mio caso dimostravano trattarsi di acondroplasia, che l'esame anatomico confermò questo fatto essenziale e di più dimostrò che il difetto di ossificazione era esteso anche al periostio.

L'esame anatomico delle ossa del cranio rilevò poi ancora particolarità ed anomalie molto importanti, delle quali alcune devono essere messe sul conto dell'acondroplasia, di cui costituiscono una nuova conferma, altre invece sono puramente accidentali, almeno stando ai pochi reperti anatomici posseduti, ed è per questo che ne ho riserbato lo studio a parte.

Congiungendo le ossa disarticolate della volta, risulta una fontanella bregmatica losangica enormemente ampia, prolungantesi in basso a spese dei due frontali. Trattandosi di ossa disarticolate non riporto misure: dirò solo che il diametro trasverso di questa fontanella misurata tra i due angoli superiori delle due squame frontali è di mm. 46; la lunghezza della curva dall'estremità inferiore della f. bregmatica alla spina nasale del frontale, è di mm. 95; la distanza interorbitaria di mm. 21, la distanza tra le due apofisi orbitarie esterne del frontale di mm. 80. Tra i frontali si riscontra traccia esocranica del terzo inferiore della sutura metopica, la quale invece è completamente scomparsa all'endocranio. Lo spazio sopranasale di Schwalbe è molto ampio, ciò che dimostrerebbe un'ampia fontanella pregressa naso-frontale ora scomparsa.

Nelle ossa della base è rimarchevole la sinostosi completa tra il basisfenoide ed il basioccipitale; manca specialmente ogni traccia di sutura alla base: dietro il *dorsum sellae* (Fig. 3, *ds*) vi ha una linea netta di demarcazione, quasi una cresta trasversale, sporgente sul *clivus*, che indica la riunione avvenuta tra il basisfenoide ed il basioccipitale; è interessante anche notare come il dorso della sella si presenti nella sua faccia posteriore fornito di un forame a fondo cieco (*a*), irregolarmente in forma di cuore, posto in tutta prossimità del margine inferiore, che si presenta nettamente rilevato in forma di cresta a direzione frontale sporgente sul margine ventrale del basioccipitale. Tale forame misura al massimo 2 mm., ed è accompagnato, specie sulla metà destra della faccia dorsale del *dorsum sellae*, da una serie di altri piccoli forametti pure a fondo cieco. Su questa particolarità rimarchevole dal punto di vista della craniogenesi venne recentemente richiamata l'attenzione da Staurenghi: essa deporrebbe per l'origine del *dorsum* da due centri ossificatori.

Nella parte anteriore della fossa ipofisaria esiste traccia del canale cranio-faringeo (*c a f*), sondabile solo per breve tratto con una setola. Le apofisi clinoidee medie (*a cl m*) sono saldate colle anteriori; vi ha pure un foro ottico doppio bilateralmente (*f od*) per il passaggio dell'a. oftalmica.

Sull'estremità laterale del margine anteriore della grande ala

dello sfenoide di destra esiste un foro per il passaggio del ramo anastomotico dell'arteria lacrimale coll'arteria meningea media; a destra il foro di Vesalio amplissimo, più ristretto a sinistra, per l'emissario pterigoideo. Bilateralmente il solco petrosquamoso (*sps*) per il seno omonimo: a destra il canale di Verga (*c V*).

Una particolarità molto interessante che si riscontra in questo caso è che sull'apice della faccia ventrale della rocca petrosa di sinistra si trova un piccolo nucleo osseo, quasi isolato, sporgente al disopra del foro lacero anteriore dello stesso lato. Esso si presenta a forma di una virgola, colla parte rigonfiata aderente alla rocca, la coda disposta ad uncino rivolta in alto e dorsalmente. Esso rappresenta uno dei più belli esempi di *ossicolo soprapetroso* di Grüber, meglio ancora denominato *ossicolo petroso prearmillare* o *pregangliare* da Staurenghi (*o sp G*). Esso è difficile a riscontrarsi appunto per la sua precoce fusione alla rocca, e si può dimostrare nei mammiferi solo in un periodo precoce della craniogenesi. Manca a destra.

Rilevasi ancora in questo caso la sinostosi completa bilaterale occipitomastoidea · all'endocranio è visibile ancora parzialmente parte della sutura basioccipito-condiloidea, la quale è ancora aperta, in corrispondenza della porzione anteriore della sincondrosi petroccipitale. Il canale emissario mastoideo è enormemente sviluppato a destra, normale a sinistra. La distanza tra l'apice delle due apofisi mastoidi è di mm. 62.

Sulla faccia inferiore dell'occipitale, immediatamente al davanti dei condili, esistono le *cristae musculares* di Krause nettamente pronunziate. Le superficie articolari condiloidee si presentano irregolarmente ma simmetricamente rugose: in complesso esse sono affondate. Manca l'ossificazione del nucleo di Kerkring (*n K.*), onde manca traccia della fossetta occipitale media, per cui sul contorno posteriore del foro occipitale vi ha una netta incisura. Il diametro trasverso massimo del foro occipitale è di mm. 17, quello antero-posteriore di mm. 18.

La cresta occipitale interna (*cr oi*) è fortemente pronunziata e tagliente: esiste un'ampiezza insolita delle fosse cerebellari in rapporto forse ad una incipiente deformazione plastica della porzione basilare della squama occipitale, alla quale deformazione si deve anche l'appiattimento e l'affondamento dei condili.

Fatta astrazione della presenza dell'ossicino di Grüber, la particolarità più importante che si incontra in questo cranio è la sinostosi precoce delle ossa della base, la quale da alcuni autori è considerata come una lesione costante dell'acondroplasia, mentre manca all'autopsia di parecchi casi.

A questo carattere già fin dal 1860 H. Müller dava grande importanza ritenendo che da essa dipendesse la diminuzione dei diametri della base e l'aumento di quelli della volta. Nel caso di Taruffi esisteva una sinostosi sfeno-basilare. Nel caso di Porak del 1890 tale sinostosi non esisteva, pure essendo esagerate le dimensioni della volta. Ziegler fa da essa dipendere l'affondamento del naso. Bayon nota che i casi di cretinesimo descritti da Virchow fin dal 1856, in cui esisteva una sinostosi prematura della sincondrosi sfeno-basilare, erano casi di condrodistrofia fetale, e difatti nel cretinesimo le ossa della base conservano le loro suture più tardi che normalmente. Vargas descrive pure un'ossificazione prematura del l'« osso tribasilare »; essa mancava nel caso di Salvetti. Le lesioni del cranio acondroplasico nel feto e nell'adulto furono studiate da Parrot, Porak, Kaufmann e specialmente da Regnault. Quest'ultimo autore così riassume queste lesioni, le quali però non sarebbero costanti nel feto, e meno ancora nell'adulto; le ossa della base sono meno sviluppate e le sinostosi più avanzate che allo stato normale; la saldatura dello sfenoide è completa, mentre nel neonato normale vi hanno ancora due porzioni, anteriore e posteriore, separate nel mezzo dalla cartilagine; l'osso basilare è saldato ai condili e questi alla squama occipitale; la sutura sfeno-basilare è saldata d'ordinario completamente; le creste occipitali esterna, interna e trasversa sono molto marcate; la fessura petrosquamosa è saldata in tutto od in parte; le bozze frontali e parietali sono salienti, la f. bregmatica largamente aperta. Confrontando questa descrizione con quella del mio caso si vede che molte lesioni sono comuni, ciò che viene ancora ad affermare, se mai occorresse, la diagnosi di acondroplasia.

Osservazione 2a.

Acondroplasia con mixedema. — M. G. di anni 6 e mesi 3, nata in Riccia (Campobasso), si presenta all'ambulatorio medico-pediatrico dell'Ospedale Maria Vittoria il 30 maggio 1904, indirizzatami gentilmente dal prof. V. Oliva.

Il padre, di anni 36, ebbe sifilide, della quale non avrebbe più avuto manifestazioni da 12 anni; è ammogliato da 7 anni. Il nonno

paterno è morto a 60 anni di difterite, la nonna paterna a 64 anni di apoplessia cerebrale. Il padre ha la statura di m. 1,60. Tre sue sorelle sono viventi ed in genere basse di statura; un'altra morta in puerperio, ebbe un bambino che ora ha 17 anni pure basso di statura; quattro viventi sono pure di statura bassa: 2 altri morirono in tenera età.

La madre, di anni 30, soffrì di ischialgia e soffre abitualmente di cefalea. Nonna materna morta a 57 anni con paralisi della vescica, nonno materno morto pure in età di 57 anni per tumore del rene. Un fratello della madre morì a 15 anni di meningite: una sorella vivente è cardiopatica: di 4 fratelli viventi uno soffre di malattia della vescica. Tutti sono alti di statura.

La madre non avrebbe mai avuto manifestazioni sifilitiche. Alla prima gravidanza ebbe la presente bambina; dopo 3 anni ebbe un aborto di 2 mesi, in seguito al quale sofferse di endometrite, per cui fu operata di raschiamento. L'anno scorso ebbe pure un altro aborto. Durante la gravidanza della presente bambina stette sempre bene: non ebbe traumi: ebbe solo un forte spavento a 8 mesi alla vista improvvisa di un cadavere. La bambina nacque a termine e già dalla nascita la madre si accorse che essa era bassa nelle gambe. Allattamento materno per 3 mesi circa, quindi alimentazione con pappe e uova, in seguito allattamento mercenario da balie di secondo latte, ed infine da 6 a 8 mesi allattamento con una balia di primo latte.

La bambina ebbe sempre alvo irregolare, con periodi alternati di stitichezza e di diarrea. Spuntò il primo dente dopo i 18 mesi, e la dentizione, separata da periodi di tregua in genere di 6 mesi, si prolungò oltre il 5° anno: nei periodi di dentizione aveva febbre. A 2 anni ebbe gastroenterite per un mese: dopo non fece più malattie, ma fu sempre dispeptica. Fino ad un anno la bambina non reggeva la testa sul tronco; la stazione eretta fu possibile a 4 anni, ma la deambulazione è stentata anche ora. Ebbe pure ernia ombellicale, ora quasi guarita. Da 3 a 5 anni fece cura di olio fosforato di Kassowitz, massaggi e bagni di mare. A 2 anni cadde ed ebbe perdita della coscienza. Si lagnò ad intervalli ed ancora ora si lagna di dolori ai ginocchi: abitualmente da qualche tempo è stitica. Il cranio fu sempre largamente aperto. Fino a 5 anni ebbe incontinenza di urine e talora anche di feci, ora scomparsa. La statura, bassa già fin dalla nascita, si modificò poco cogli anni; in questi ultimi 8 mesi però, stando alle misure prese dai parenti, la bambina sarebbe cresciuta quasi di 2 centimetri.

Fino all'età di circa 2 anni, essa, pure essendo in ritardo nell'intelligenza, non lasciava scorgere però nulla di cretinoide, come ho anch'io rilevato da una fotografia della bambina in età di 8 mesi. Da 2 a 5 anni invece l'intelligenza fu nulla e l'aspetto cretinoide,

come risulta da una serie di fotografie che posseggo: la bambina stava sempre colla bocca aperta, colla lingua prolabente e continuamente col dito in bocca, dalla quale colava molta saliva. Da un anno in quà invece l'intelligenza pare un po' migliorata. Cominciò a balbettare poche parole a 4 anni; il carattere fu in generale apatico con periodi di collera.

È importante notare che fin verso i 2 anni le guance furono rosee, quindi rimasero costantemente pallide, non presentando mai in nessuna occasione accenno a placca congestizia.

Stato presente. — (Fig. 4) (1), Peso gr. 12.250, statura mm. 738, cute pallida, ispessita e dura, secca e coriacea, desquamantesi; mucose pallide; musculatura sviluppata e flaccida.

Cranio regolare, non eccessivamente voluminoso; non sporgenti le bozze frontali e parietali. Capelli ruvidi e lunghi, non abbondanti; eczema al cuoio capelluto. La fontanella anteriore ha un diametro trasversale di 5 cm., lateralmente si palpa per un certo tratto il divaricamento tra i frontali ed i parietali. Nel senso antero-posteriore misura pure 5 cm., ma la divisione dei frontali si palpa molto marcata fino al disopra della glabella. Circonferenza del capo cm.. 47.5, D. Occ. Fr. 16, D. trasverso massimo cm. 13.2, bimastoideo 10.8, Occ. Ment. 18.2, Mento-bregmatico 16.2; I. c. 82.

Aspetto generale della faccia, cretinoide; insellatura nasale molto spiccata; occhi piccoli; narici larghe e beanti; rima labiale molto larga, lingua sporgente tra le labbra, patinosa, alito fetido, labbro inferiore cascante, denti piccoli, neri, distanti, non seghettati, palato e faringe normali; scolo di saliva dalla bocca specialmente di notte.

Circonferenza al collo cm. 23. Si palpa un corpo tiroide piccolo, sottile, appiattito. Piccole ghiandole al collo: mancano alle ascelle ed agli inguini e così pure in queste regioni e nelle fosse sopra— e sottoclavicolari non si palpano ammassi lipomatosi.

Il torace si presenta compresso ai lati, sporgente in avanti e svasato alla base: non esiste rosario. Circonferenza alle mammelle cm. 51,3. Lunghezza dello sterno cm. 10,5: lunghezza della clavicola cm. 10. Nulla di notevole ai polmoni ed al cuore. P. 104, regolare, molle. R. 36 regolare. Nessuna curvatura laterale della colonna dorsale.

---

(1) Faccio osservare che, essendo andate sciupate le lastre ove furono prese le fotografie della bambina prima che intraprendesse la cura tiroidea, le fotografie, da cui risultano le figg. 4 e 5 furono riprese quando la bambina faceva già da 10 giorni cura colla tiroidina: ed in questo frattempo s'era già notato un sorprendente dimagrimento, per cui il peso era solo più di gr. 11.560 e la circonferenza all'ombelico di cm. 47.

Ventre molto dilatato, di forma globosa, timpanico dappertutto, Il fegato sporge dall'arco costale: la milza è impalpabile. Notasi il residuo dell'ernia ombellicale non ancora completamente guarita. Lunghezza dalla base dello sterno all'ombelico cm. 20; dal vertice al pube cm. 48; lunghezza xifo-pubica cm. 18,5; lunghezza dal vertice all'ombelico cm. 37, dall'ombelico al suolo cm. 36,8; dal manubrio dello sterno al pube cm. 33, dal pube al suolo cm. 31. Circonferenza ombellicale cm. 50,5; lunghezza dalla spina iliaca anteriore superiore alla base del piede cm. 37; circonferenza pelvica massima cm. 48. Dalla fig. 5 si vede quanto notevole fosse il grado di insellatura lombare, mentre la radiografia (fig. 6), dimostra la colonna lombare perfettamente rettilinea. Nulla ai genitali.

Gli arti appaiono tozzi e massicci, le natiche sporgenti, le anche sono nel sito normale, i polpacci molto sviluppati, le mani di forma quadrata: le dita grosse ed i piedi spessi e carnosi, i piedi solidamente impiantati, quasi piatti. L'estremità della mano oltrepassa il grande trocantere: osservo però che nelle fotografie, specialmente in quella di profilo, la bambina ha tenuto il tronco inclinato in avanti, per cui l'estremità della mano arriva ad un livello ancora più basso.

Lunghezza della coscia misurata dalla spina iliaca anteriore superiore al condilo esterno cm. 18,7; misurata dal gran trocantere al condilo esterno cm. 16,5; lunghezza della gamba cm. 16,5-17; lunghezza massima del piede cm. 12,8; lunghezza del 1° dito cm. 2,4; del 2° cm. 2,3; del 3° e 4° cm. 2,2; del 5° cm. 1,9.

D. bicondiloideo cm. 5,5; bimalleolare cm. 4; bitrocanterico cm. 15,2; bisiliaco cm. 15,5; sacro pubico cm. 10,5, bisacromiale cm. 18. Circonferenza a metà della coscia cm. 27, al ginocchio cm. 20,2, al polpaccio cm. 20, a metà del piede cm. 15,2, all'origine delle dita cm 13,5.

Lunghezza dell'arto superiore, dall'acromion all'apice del medio cm. 31. Lunghezza del braccio dall'acromion all'olecrano cm. 11,5; lunghezza dell'antibraccio dall'olecrano all'apofisi stiloide del cubito cm. 9,4. D. tra i due condili dell'omero cm. 3,9, bistiloideo cm. 3,6, antero-posteriore del gomito cm. 2,6.

Circonferenza a metà del braccio cm. 15,5, al gomito cm. 16, al pugnetto cm. 11,5, alla mano in corrispondezza dell'eminenza tenare cm. 15. Diametro trasverso della mano all'origine delle 4 ultime dita cm. 6: spessore della mano nel suo centro cm. 2,3.

Lunghezza dell'indice cm. 3,8, del medio cm. 4,1, dell'anulare cm. 3,7, del mignolo cm. 3,1. Le dita sono divaricate alle loro estremità.

Sensibilità generale normale, dolorifica ottusa. Riflessi alquanto esagerati. T. rettale 36. La bambina ha sonni tranquilli, non suda, pronunzia poche parole, ma la percezione è esatta.

quelli proprii del mixedema, e cioè l'aspetto cretinoide, l'apertura del cranio, le condizioni abnormi del corpo tiroide, una infiltrazione edematosa al viso, la rima boccale ampia, la lingua prolabente, l'impianto difettoso dei denti, la dentizione tardiva, i capelli rudi, l'eczema al cuoio capelluto, la secchezza della pelle, l'ernia ombellicale, lo stato di ipoglobulia del sangue, la temperatura del corpo bassa.

Caratteri comuni ad entrambe le malattie troviamo l'ispessimento della pelle, gli arti grossi, il ventre sporgente, l'insellatura del naso.

In questa bambina esisteva rachitismo? Quasi tutti i mixedematosi presentano note più o meno accentuate di rachitismo, (Concetti, Muggia), per l'alterata funzionalità della ghiandola tiroide. Nel mio caso, benchè non si potesse palpare un vero rosario rachitico e gli arti non si presentassero incurvati, tuttavia il torace non era ben conformato, sporgente in avanti e svasato alla base: oltre a ciò la storia dell'allattamento ed i dolori alle ginocchia conducono a credere che anche il rachitismo abbia portato il suo contributo al ritardato sviluppo organico della bambina, oppure che si tratti di quelle forme denominate pseudorachitiche, che sono l'espressione della mancata funzionalità di una di quelle ghiandole, p. es. la tiroide, il cui ufficio sembra di essere quello di regolare gli scambii organici, e che giustificano il trattamento opoterapico.

La simultaneità dei sintomi presentati da questo caso dà ragione all'ardita teoria di Herthoge, che la ghiandola tiroide, diversamente alterata nella sua funzione, secondo il grado delle lesioni, crea dei fanciulli obesi, dei rachitici, dei condrodistrofici e dei mixedematosi più o meno completi.

Quanto all'intelligenza si può dire che la bambina attualmente, mercè l'aiuto di una buona educazione, ha percezione netta, è tarda nell'ideazione e nella parola, apatica, quantunque manifesti la sua volontà talora imperiosamente. Ricordiamo come lo stato cretinoide da un anno in quà avrebbe tendenza a diminuire e che si sarebbe più nettamente pronunziato verso i 2 anni in coincidenza di un trauma e di una gastroenterite. Tale fatto può avere un certo valore

nel senso che una malattia infettiva avrebbe contribuito ad aggravare o meglio a fare sviluppare uno stato mixedematoso congenito, il quale sappiamo può svilupparsi anche più tardi, in conseguenza sempre di una lesione della tiroide di origine fetale. Ma questo fatto, unito a quello dello micromelia, che era già evidente fin dalla nascita, e maggiormente ancora nel primo e secondo anno di vita, prima ancora che comparisse il quadro completo del mixedema, serve a conferma della associazione delle due malattie.

L'associazione dell'acondroplasia al mixedema costituisce un fatto di una importanza non comune per la patogenesi di queste due affezioni. Una confusione tra i due stati morbosi era già stata fatta fin da quando il nome di acondroplasia non era ancora entrato in patologia. Già abbiamo accennato come Virchow fin dal 1856 avesse descritto come cretini individui che presentavano una sinostosi delle ossa della base del cranio, e che invece non erano che acondroplasici, e come Müller nel 1860 ammettesse la più grande affinità tra il cretinesimo e l'acondroplasia; tale opinione fu seguita da Eberth, Neumann, Kassowitz, Smith, Levy, ecc. Sappiamo che Klebs chiamava l'acondroplasia col nome di displasia cretinoide e recentemente Stoeltzner afferma che i casi più pronunziati di tale distrofia possono addirittura chiamarsi di mixedema fetale. Tutto ciò porta a credere che l'associazione di queste malattie, chiamate ora col nome di acondroplasia, ora con quelle di mixedema, secondo la predominanza dei sintomi e le idee particolari degli autori, sia più frequente di quello che appaia.

Tuttavia le due malattie, nelle loro manifestazioni tipiche sono completamente diverse, pure presentando, come in genere tutte le malattie fetali, molti punti di contatto. E le ricerche istologiche di Legry e Regnault e di Ballantyne dimostrarono che nei feti acondroplasici il corpo tiroide è normale. Nel caso di Salvetti però v'era ipertrofia di questa ghiandola. Un criterio differenziale poi molto importante si ha dalla cura tiroidea, così efficace nel mixedema, ed in genere completamente senza effetto nell'acondroplasia, almeno, secondo os-

serva Silva, nei casi in cui la cartilagine interdiafisoepifisaria manca od è già ossificata nel periodo fetale.

Leblanc attirò recentemente l'attenzione sopra l'esistenza dell'acondroplasia negli animali domestici e specialmente nel vitello, affermando che in questo essa si accompagna spesso con mixedema e cachessia pachidermica. Questa coesistenza frequente, secondo Leblanc, permette di pensare che l'acondroplasia è di origine tiroidea, ed in un caso egli avrebbe constatato nel vitello un arresto ben netto di sviluppo della ghiandola tiroide. Questo fatto si potrebbe paragonare alle osservazioni di Erb, Adler, Holsti, Oscard Burchard, di mixedema associato all'acromegalia, fatto che venne pure osservato da Bozzolo.

Contro l'affermazione di Leblanc si oppose vivamente Apert, insistendo sui caratteri differenziali che presentano le due affezioni dal punto di vista della morfologia e dello sviluppo ed ammettendo che tale confusione è possibile nel neonato. Marie fa anche dipendere l'acondroplasia da causa tiroidea, ed il mio secondo caso verrebbe in appoggio alla sua teoria, ciò che mi porta appunto a terminare questo mio studio col trattare della patogenesi dell'acondroplasia basandomi sopratutto sulle mie due osservazioni.

Lasciando da parte la teoria di De Bück e Brissaud che l'acondroplasia consista in una distrofia primitiva ereditaria del germe cartilagineo, la teoria più accreditata è la teoria tossica, sia che questa intossicazione si faccia per veleni prodotti nell'organismo della madre, come vorrebbero Porak e Durante e Cestan (eredo- od etero-intossicazione), oppure per una insufficienza ghiandolare fetale (autointossicazione), come ammettono per certi casi gli stessi autori, avvicinandosi così alla teoria di Marie, Herthoge, Maison: l'acondroplasia sarebbe, secondo questi AA. dovuta, come il mixedema, ad un disturbo della funzione della tiroide, che si manifesterebbe per intermediario del sistema nervoso.

La prima teoria dell' etero-intossicazione sarebbe l' applicazione all'acondroplasia della teoria del rachitismo, nel senso che un'intossicazione del feto, producentesi ad un certo momento della sua esistenza, possa creare lesioni rachitiche

localizzate ai nuclei cartilaginei, simmetriche ed a decorso rapido. I casi di Porak e Durante, nei quali l'uno derivava da madre sifilitica, l'altro da madre presentante una degenerazione acuta del fegato stanno in appoggio di questa teoria.

Contro questa teoria dell'etero-intossicazione fu portata l'obbiezione dei casi di parto gemellare, nel quale un feto nacque sano. Sarebbe interessante in questi casi potere stabilire se le due porzioni della stessa placenta o le due placente di un parto gemellare possano modificare qualitativamente e quantitativamente, ma ciascuna in modo diverso, le sostanze tossiche che dal sangue materno passano in quello fetale.

Un'altra obbiezione contro la teoria dell'etero-intossicazione è quella che i veleni prodotti nell'organismo materno agiscano solo sulle cartilagini epifisarie. Ben a ragione si domanda Silva: e perchè non anche sul periostio? Ma i casi di displasia periostale, quelli di displasia periostale associata all'acondroplasia, ai quali appartiene la mia prima osservazione, dimostrano la possibilità di una intossicazione che colpisca anche il periostio, od il periostio e le cartilagini contemporaneamente secondo l'intensità del processo. Solo c'è a domandarsi perchè questi casi sono così poco frequentemente descritti.

La teoria di Marie, che l'acondroplasia si produca per un'alterazione anatomica o funzionale della ghiandola tiroide, sulla quale secondo Herthoge, le influenze deleterie capaci di arrestare l'accrescimento portano tutto il loro sforzo primitivo, venne suggerita dal fatto dell'accrescimento in lunghezza dell'osso nel mixedematoso per l'uso dei preparati di ghiandola tiroide, e detta teoria verrebbe benissimo a spiegare i casi di acondroplasia pura che sono i più frequenti. Contro questa teoria sta l'obbiezione che la somministrazione di tiroide agli acondroplasici quasi sempre si mostrò inefficace. A tale obbiezione risponde Silva ammettendo che vi possano essere acondroplasici nei quali la cartilagine interdiafiso-epifisaria mancante o già ossificata, non può più contribuire all'allungamento in lunghezza dell'osso, mentre ve ne sareb-

bero nei quali l'accrescimento si verifica, perchè in essi detta cartilagine esiste ancora allo stato fetale.

Un concetto più largo è quello di Silva che le stesse influenze agiscano sul corpo tiroide e sullo sviluppo scheletrico insieme.

Venendo ora ai miei due casi, in qual modo se ne potrebbe spiegare la patogenesi?

Nel 1° caso l'anamnesi rileva solo ereditarietà neuro-artritica dal lato paterno, nessuna malattia della madre, nessuna alterazione apprezzabile del corpo tiroide, nessun sintomo che possa fare pensare ad una alterazione funzionale di questo. La teoria che più si presta a questo caso è quella dell'intossicazione da causa ignota, che avrebbe agito direttamente sullo sviluppo scheletrico, come nel rachitismo, tanto più che in questo caso anche l'ossificazione periostate era alterata.

Nel 2° caso invece troviamo nell'anamnesi sifilide paterna, la quale potrebbe benissimo avere contagiato la madre, che ne avrebbe risentito influenza solo più tardi (aborti, endometrite); tara neuropatica spiccata nella madre e nei suoi famigliari; troviamo bassezza di statura in tutti i membri della famiglia dal lato paterno. Di più troviamo nella bambina alterazione del corpo tiroide ed una forma, sebbene incompleta, di mixedema. Questo caso mi pare venga a dare un valido appoggio alla teoria di Marie, che cioè l'acondroplasia dipenda da un'alterazione della ghiandola tiroide, la quale esercita nella vita endouterina un'influenza sullo sviluppo scheletrico, probabilmente per intermediario del sistema nervoso. La circostanza che in questo caso dal lato paterno erano tutti bassi di statura non è sufficiente a fare di esso un caso di nanismo atavico od etnico, secondo la teoria di Apert, Poncet e Leriche, appunto per la presenza dei disturbi in dipendenza di un'intossicazione della ghiandola tiroide.

Concludendo mi associo all'opinione di Porak e Durante e di Cestan che, nello stato attuale, non si possono spiegare tutti i casi di acondroplasia con un'unica teoria (etero-intossicazione od autointossicazione), ma che si deve ammettere anche che in molti casi essa proviene da una lesione del corpo tiroide.

Ringrazio sentitamente il prof. R. Fusari dell'ospitalità accordatami in questi ultimi anni nel suo laboratorio, ove ho potuto compiere lo studio anatomico riferentesi alla prima osservazione.

Giugno 1904.

Nota. — La bambina della 2ª osservazione, dopo più di 4 mesi di cura tiroidea, presentava un aumento di statura di circa 4 cm; molti sintomi del mixedema si erano modificati, e sovratutto era grandemente migliorato lo stato dell'intelligenza.

Durante la stampa del presente lavoro comparvero due pubblicazioni, l'una di M. Flamini, in cui sono descritti clinicamente tre casi di anomalia congenita delle ossa con difettosa attività osteogenetica tanto del periostio che della cartilagine *(acondro-periosteoplasia)*, l'altra di Comby, in cui sono descritti un caso di acondroplasia complicata con rachitismo, ed uno di acondroplasia tipica, nel quale la cura tiroidea in 8 mesi portò un aumento di statura di 5-6 cm. in un bambino di 4 anni.

BIBLIOGRAFIA

Achard, Nouveaux procédés d'exploration, Paris, 1900, 2a éd., p. 68.
Allaria, *Riv. critica di cl. med.*, 1902. n. 5.
Apert, *Bull. Soc. anat. de Paris*, 1895, p. 772.
Id., *Nouv. Icon. de la Salpêtrière*, 1901, p. 290.
Id., *Annales de méd. et de chir. inf.*, 1902, 1o marzo.
Baginsky, Tratt. delle mal. dei bambini. Trad. ital., 3a ed., p. 328,
Bar, *Bull. Soc. d'osbt. de Paris*, 1900, p. 181.
Bayon, Beitrag zur Diagnose und Lehre vom Cretinismus, ecc., Würzburg, 1903, p. 10.
Broca, Instructions anthropologiques générales. 2a ed., Paris. 1879.
Bossi, *Archivio ital. di ortop.*, 1901, p. 141.
Bozzolo, Relaz. al IX Congresso di med. int. Torino, 1898.
Burchard, *St Petersb. med. Woch.* rf. in *Rev. neurolog.*, 1902.
Cestan, *Nouv. Icon. de la Salp.* 1901. p. 277.
Cestan e Infroit, *Rev. neurol.*, 1901. p. 437.
Côlleville, Union méd. de Nord-Est, rf. in *Rev. neurol.*. 1901.
Combe, Art. myxoedème nel *Traité des mal. de l'enf.* di Comby, Grancher e Marfan, 1a ed., vol. 3o, p. 908.
Comby, Il ratichismo Trad. it., Torino, 1894.
Id., Art. Achondroplasie nel *Traité des mal. de l'enf.* di Comby e Grancher. 2a ed., vol. 1o, p. 968.
Id., *Arch. de méd. des enf.*. 1898, n. 9.
Id., *Arch, de méd. des enf.*, 1902, n. 8.
Id., *Bull. de la Soc. de ped. de Paris*, 1903, 19 maggio.
Id., *Arch. de méd. des enf.*, 1904, n. 9.
Concetti, II e III Rendiconto clinico statistico.
Cornil, *Sem. méd.*, 1891. 16 maggio.
Courtin, *Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, 21 gennaio 1901, rf., in *Arch. de méd. des enf.*, 1901, n. 9.
Daniel, *Ann. de gyn. et d'obst.*, 1903, gennaio, rf. in *Arch. gén. de méd.*, 1903, p. 1175.
Durante, *Rev. méd. de la Suisse romande*, 1902, dicembre.
Id., *Bull. Soc. anat. de Paris*, 1900, p. 785.
De Buck, *Belgique méd.*. 1900, n. 50, rf. in *Rev. neurologique*. 1901.
Fede e Cacace, *Atti III Congresso pediatrico*, 1898, p. 119; *Pediatria*, 1900, n. 2.

Fede e. Finizio. *Revue mens. des mal. l'enf.*. 1901, marzo.
Flamini, *Rivista clin. Pediatr.*, 1904, n. 8.
Fochier, *Lyon méd.* 1902, p. 536.
Foerster, *Rev. neurol.*. 1903, p. 1206.
Henoch, Vorlesungen über Kinderkrankheiten, 5a ed., p. 838.
Hergott, *Soc. d'obst. gen. et paed.*, 1900.
Herrmann, *Arch. of Ped.*. 1903, gennaio, rf. in *Arch. de méd. des enf.*, 1903, 9.
Jaboulay, *Lyon méd.*, 1902, p. 281.
Joachimstal, *Deutsche med. Wochenschrift.* n. 17-18, 1899.
Kassowitz, Congresso dei med. e nat. tedeschi a Karlsbad. Settembre, 1902. *Wiener med. Woch.* 1902, n. 22-30.
Lannois, *Lyon méd.*, 1902, p. 393, 446 e 604.
Lauro, *Annali di ostetr. e ginec.*, 1887, p. 385.
Leblanc. *Soc. de biologie*, 25 gennaio 1902.
Legry, *Bull. soc. anat. de Paris*, 1900.
Leriche, *Lyon méd.*, 1903, 8 febbraio e 1o marzo.
Lindemann, *Inaug.-Dissert.*, Berlin, 1903, rf. in *Monatsschrift für Kind.*. 1903, vol. 2o, n. 5.
Maison. *Rev. neurol.*, 1901, p. 549.
Marie, *Presse méd.* 1900, 14 luglio.
Mery, *Journal de méd. et chir. prat.*, 1902, p. 20, rf. in *Rev. neur.*, 1902, p. 697.
Mery e Labbé. *Bull. et mem. de la Soc. méd. des hôp. de Paris.* 1902, p. 543-551, rf. in *Rev. d'hyg. et de méd. inf.*, 1902, p. 340.
Molin, *Thèse de Lyon.* 1901.
Mori. *Riv. di ostetr. e gin.*, 1901, n. 33, 36.
Morse, *Arch. of. Ped.* 1902, p. 578.
Muggia, *La Pediatria.* 1904, n. 4.
Id., *Il Morgagni.* 1899, n. 7.
Müller S., *Münchener medic. Abhandlungen*, 2a, s., n. 7, 1893.
Poncet, e Leriche, *Ann. de méd. et de chir. inf.* 1903, n. 21.
Porak, *Nouv. Arch. d'obst. et de gynéc.*, 1890.
Porak e Durante, *Soc. de méd. et de chir. prat.* 14 giugno 1894.
Id., Congrès de Paris, 1900, rf. in *Rev. neurol.*, 1901, p. 253.
Rambaud e Renault, Origine et développement des os. 1864.
Regnault. *Bull. de la Soc. anat. de Paris.* 1901, (11 memorie).
Id., *Bull. et mém. de la Soc. anthrop. de Paris.* 1901, p. 163.
Richardière, *Soc. de paed. de Paris.* 1902, 20 maggio.
Salvetti, *Beiträge zur Path. Anat. und zur allgem. Path.*, vol. 16.
Silva, Scritti medici in onore di C. Bozzolo, Torino, 1904, p. 577.
Spietschka, Jarb. f. Kind, 1904, p. 335.
Spillmann, Le rachitisme. Nancy, 1900.
Staurenghi, Nuove osserv. di craniologia, Pavia, 1900, p. 192. — *Atti Soc. It. di Sc. nat.,* Milano, 1903, vol. XLII, p. 325.

Stoeltzner, Pathologie und Therapie der Rachitis, Berlin, 1904.
Swoboda, *Wiener klin. Wochenschrift*, 1903, n. 23.
Taruffi, *Mem. della R. Acc. delle Scienze di Bologna*. Serie IV, tomo VI, 1885.
Thiebirge, *Monographies cliniques*, n. 12. Parigi, 1898.
Vargas, *Monatschrift f. Kind.*, 1902, n. 2.
Variot, *Bull. de la Soc. de paed. de Paris*. 1903, n. 4.
Id., *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*. 1903, p. 268.
Vierordt. Rachitis und Osteomolacie. Vienna, 1896, p. 2.
Vilaire-Cabéche, *Thèse de Paris* 1902, p. 54.
Ziegler, Lehrbuch der allgem. und spec. pathol. Anat. 6a ed., vol. II.
Zimmern, *Nouv. Icon. de la Salp.*, 1901, p. 299.

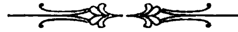




Fig. 1



Fig. 3



Fig. 2

bilimento Tipografico G. Capella - Ciriè

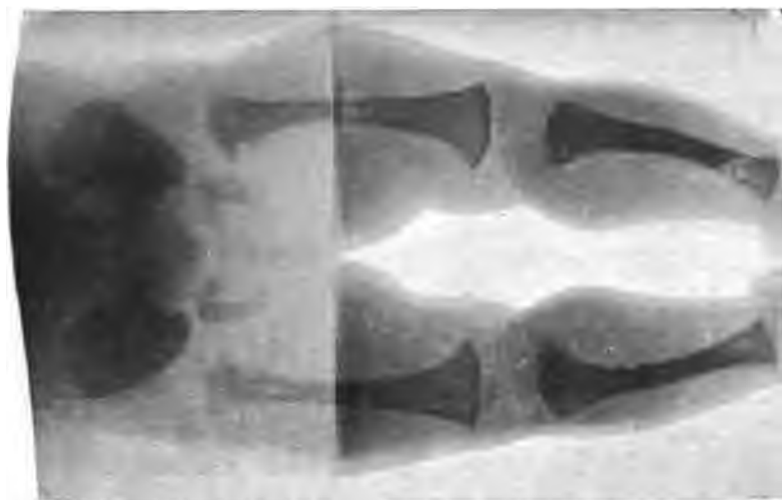


Fig. 6

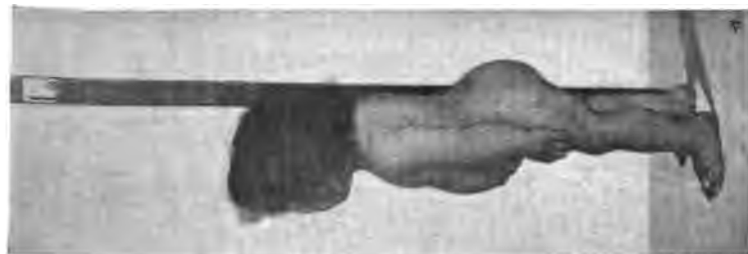


Fig. 5

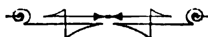


Fig. 4

Stabilimento Tipografico G. Capella - Ciriè

Spiegazione delle figure

Fig. 1. M. M., mesi 10 (Osserv. 1ª).
Fig. 2, Radiografia degli arti inferiori di M. M.
Fig. 3. Base del cranio:
sps, solco petro-squamoso — *c V*, canale di Verga — *ospG*, osso soprapetroso di Grüber, — *sop*, sinostosi occipitopetrosa -- *d s*, dorso della sella turcica sovrapposto e sinostosato al basioccipitale —. *a*, sua perforazione — *caf*, canale cranio faringeo — *aclm*, apofisi clinoidee medie — *fod*, foro ottico doppio (per a. oftalmica) — *croi*, cresta occipitale interna — *nK*, posto occupato dal nucleo di Kerkring, qui mancante.
Fig. 4 e 5. M. G., anni 6, mesi 3 (Osserv. 2ª).
Fig. 6. Radiografia degli arti inferiori di M. G.



Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Torino
(diretto dal Prof. P. Foà)

Dott. **S. PUSATERI**

SULLA RICOSTITUZIONE DEL LUME INTESTINALE DEL CANE
DOPO LA LEGATURA CIRCOLARE

(Tav. XXIII)

E' noto da tempo come sia possibile nel cane la guarigione spontanea dopo lo strozzamento dell'intestino con un'ansa annodata di filo.

Il Travers (1) e, dopo di lui, lo Schoisy (2) e il Vidal (3), trovarono che in terza e quarta giornata dopo la legatura completa di un'ansa del tenue del cane le funzioni digerenti si ristabilivano e l'animale guariva: ed in base alle loro esperienze conchiusero ammettendo che il filo determina tutto ingiro all'intestino un solco profondo, e le due labbra di questo formate dal peritoneo infiammato aderiscono, mentre il filo recide rapidamente le tuniche e cade nel lume intestinale.

Altri sperimentatori si sono occupati incidentalmente dell'argomento: così Max Iaff (4) producendo delle stenosi nel tenue del cane per lo studio dell'ossigeno dell'indacano nelle urine, onde spiegare il fatto che gli animali in 3ª giornata miglioravano e in ottava apparivano guariti ammise che o l'ansa del filo si fosse sciolta, o che fosse stata macerata dal liquido addominale, o che questa avesse reciso la parete intestinale, e fosse stata espulsa colle feci mentre la continuità del lume veniva ristabilita per peritonite adesiva. Il Pernice (5), studiando gli effetti dell'occlusione dell'intestino dei cani nelle varie sezioni di esso, usando lacci tenuti per parecchi giorni in una soluzione di sublimato, trovò, in un caso

di stenosi incompleta del duodeno, che dopo 14 giorni il filo era ancora in sito coperto dalla sierosa mentre aveva già reciso buona parte della parete intestinale.

In un altro caso di stenosi completa del digiuno dopo 24 giorni trovò ristabilita la sierosa intestinale mentre il filo era stalo eliminato; ed avendo visto che in 5ª giornata cessavano nell'animale i vomiti, venne alle stesse conclusioni del Travers, ammettendo che per adesione rapida della sierosa viscerale viene impedito che il filo usurando meccanicamente la tunica intestinale favorisca la penetrazione delle materie alimentari nel peritoneo.

La prima osservazione istologica sull'argomento è dovuta al Busachi (6). Questi nel determinare se l'ispessimento delle tuniche intestinali successivo a stenosi consistesse in una ipertrofia od in una iperplasia degli elementi, riducendo il volume del tenue del cane ad un terzo della sua ampiezza primitiva, trovò che, sacrificando gli animali in 15ª ed in 20ª giornata, il filo era appena aderente ad un tratto della mucosa di cui tutto il resto appariva inciso linearmente. Dietro lo studio istologico dei pezzi rilevò che il tragitto seguito dal filo era segnato da una cicatrice connettiva rivestita nell'interno da uno strato semplice d'epitelio in luogo dello strato ghiandolare.

Il Burci (7) in seguito, studiando se fosse possibile l'obliterazione del lume intestinale colla legatura, stringeva il laccio sino ad addossare validamente le pareti intestinali e qualche volta al punto da avere la rottura della tunica interna; in altri casi diminuiva più o meno il calibro del canale intestinale senza ostruirlo del tutto, e sacrificava gli animali dopo 30, 35 giorni. Egli trovava il filo in via di eliminazione più o meno avanzata ed il tragitto seguito da questo rimpiazzato da tessuto connettivo.

Risulta da questi cenni bibliografici come potesse essere ancora opportuno il ripetere con ricerche metodiche e complete lo studio dell'argomento, ed io, dietro consiglio del prof. Foà, cui rendo sentite grazie per l'instancabile guida concessami, mi sono accinto a portarvi il mio personale contributo.

*
* *

Mi son proposto in una serie di esperienze di seguire in tutte le sue fasi con l'aiuto dello studio microscopico il processo di guarigione spontanea delle ferite prodotte nel cane dopo la legatura circolare di un'ansa intestinale con filo di seta o metallico. A tal uopo, previa narcosi cloloformica, con la più scrupolosa asepsi praticavo l'apertura delle pareti addominali col taglio mediano condotto sulla linea alba in modo che il centro della ferita corrispondesse alla cicatrice ombelicale, e, ricacciato l'epiploon in alto, tiravo fuori un'ansa del tenue intorno al quale producevo un'allacciatura circolare con filo di seta o metallico, in guisa da risultarne ora una stenosi completa, ora un'occlusione incompleta a metà circa del lume primitivo. Dopo avere assicurato l'ansa con doppio nodo chirurgico, il quale veniva a cadere sulla sierosa dell'intestino in punto diametralmente opposto al mesentere, affondavo l'ansa, ricoprivo il pacchetto intestinale con l'epiploon e suturavo le pareti addominali. La legatura cadeva sempre sul tenue a 30, 40 centimetri dal duodeno. La ferita cutanea guarì quasi sempre per prima intenzione. L'animale un giorno prima dall'atto operativo veniva lasciato a digiuno; nei due giorni successivi all'operazione rifiutava completamente il cibo ed appariva depresso, poi a poco a poco si nutriva, ed in 5ª e 6ª giornata riprendeva la sua vivacità.

In una seconda parte del lavoro ho cercato studiare in che modo fili non più sterili ma impregnati di microrganismi o di sostanze chimiche irritanti influenzassero il normale processo di guarigione delle ferite intestinali. Così ho esperimentato con fili impregnati di stafilocco piogene aureo, di bacillo tubercolare, di soluzione di ammoniaca al 10 °/₀ nel cane e di bacillo di Friedländer nel coniglio. Per le esperienze mi son servito di cani giovani di peso differente, ma che non oltrepassavano i due anni di età, e di conigli del peso di kgr. 1 ½ circa. Producevo in tutti questi casi stenosi completa tranne che per le esperienze col bacillo di Koch.

In generale sin dalle prime 24 ore in ogni serie comin-

ciavo a sacrificare gli animali, e, escluso quel tratto d'intestino ove era stata praticata l'allacciatura, apertone il lume lo fissavo per intero disteso sopra una listerella di sughero. Come liquidi fissatori usai lo Zenker, il Müller ed in massima parte gli alcool gradatamente più forti, ricambiandoli rapidamente di modo che in 48 ore avevo già passato i pezzi al rischiaramento in xilolo. Questi, inclusi in paraffina, venivano sezionati in serie sempre secondo l'asse longitudinale dell'intestino. Mi servii, per le colorazioni, dell'ematossilina al cloralio e dell'eosina, del van Gieson, del Weigert per la fibrina e della pironina e verde di metile secondo Pappenheim per le plasmacellule.

Esperienze con fili sterili.

a) ***Filo di seta: stenosi completa.*** — Ho prodotto la stenosi completa con filo di seta di un millimetro di diametro nell'intestino tenue di 5 cani e li ho sacrificati rispettivamente in 1ª, 3ª, 4ª, 5ª e 10ª giornata. Ecco i fatti più importanti che ho potuto rilevare:

Nel primo animale (sacrificato dopo 24 ore) per la lunghezza di 5 cm. al di sopra del punto strozzato, l'intestino presentasi con vasi molto iniettati, e dilatato più del doppio del tratto posto al di sotto, di calibro normale. Il filo non è visibile superficialmente giacchè rimane coperto dalle due sezioni dell'intestino che si addossano per la loro faccia sierosa, e restano saldati da una striscia circolare di sangue coagulato, la quale si estende da un centimetro al di sopra ad un centimetro al di sotto del solco. All'esame microscopico tutt'attorno al filo rilevansi ammassi cellulari costituiti da linfociti in prevalenza e da leucociti, i quali si estendono per un certo tratto lungo la sierosa e fra le fibre muscolari longitudinali limitrofe. Mentre nelle parti limitrofe i vasi sono dilatati e ripieni di sangue, quelli posti immediatamente al di sotto del filo appaiono compressi, colla tunica endoteliale a mutuo contatto, ed a questo livello rilevasi: interruzione della sierosa, introflessione ed atrofia da compressione dello strato muscolare longitudinale

ed un abbondante accumulo parvicellulare nel limite fra i due strati di fibre muscolari dell'intestino.

Nel 2° animale (ammazzato in 3ª giornata) il tratto d'intestino che sta al di sopra della legatura appare dilatato di circa un terzo del normale, ed al posto della legatura rilevasi una chiazza circolare emorragica edematosa poco rilevata. Al taglio della parete intestinale, lungo il suo asse longitudinale, il filo appare tutto compreso nello spessore della muscolare: difatti all'esame microscopico si vede come questo è già pervenuto quasi in prossimità della sottomucosa, dopo aver reciso la sierosa ed introflesso lo stato muscolare longitudinale. Questo viene a formare due colonne di forma conica che vanno via via assottigliandosi nell'avvicinarsi alla sottomucosa, giacchè al di sotto del filo in immediato contatto notasi ancora una listerella di fibre muscolari longitudinali atrofica, priva di nuclei. I fasci di fibre muscolari trasverse appaiono perciò spostati lateralmente e si piegano ad arco attorno al filo: le fibre che stanno in prossimità di questo hanno perduto la loro disposizione fascicolata, si vanno rarefacendo, e cadono in preda ad infiltrazione emorragica. Quivi i capillari appaiono dilatati e ripieni di sangue. Il solco tracciato dall'ansa, della larghezza di un millimetro e mezzo, è ripieno di fibrina che forma uno strato compatto verso la sierosa e si rende areolare man mano che si avvicina alla sottomucosa: fra le sue maglie sono abbondanti accumuli di linfociti e qualche leucocito. Abbondante infiltrazione parvicellulare esiste attorno al filo, infiltrazione che invade a focolai sia la sottomucosa, sia quà e là le sue colonne di fibre muscolari longitudinali. La sierosa infine lievemente ipertrofica sul tratto d'intestino posto al di sopra della ferita manda una sottile propaggine che fa ponte su questa e si continua con quella del tratto d'intestino che sta al di sotto. (Vedi figura I).

Nel 3° caso (in 4ª giornata) l'ansa posta al di sopra dell'allacciatura appare pochissimo dilatata: a livello della ferita per un terzo circa della circonferenza intestinale la sierosa è continua ed arrossata; in tutto il resto notasi aderenza dell'epiploon. Sulla parete interna è un solco circolare molto evi-

dente che segna il punto di emergenza del filo, il quale ha già reciso a tutto spessore l'intestino, tranne che per un tratto di un centimetro e mezzo circa in corrispondenza dell'inserzione del mesentere, ove la mucosa non interrotta fa da anello di sostegno all'ansa di filo ancora annodata la quale pesca nel lume intestinale. All'esame microscopico notasi lo strato delle fibre muscolari longitudinali introflesso ed interrotto quasi a livello della metà dello spessore dello strato muscolare trasverso, del quale i fasci restano spostati lateralmente: interrotta appare anche la sottomucosa e la mucosa. La ferita è occupata da tessuto di granulazione, ricco di giovani fibroblasti e di capillari neoformati che si rende sempre meno compatto finchè si confonde quasi a livello della sottomucosa con una colonna di tessuto necrotico che va a pescar libero a mo' di cuneo nel lume intestinale. In questo sperone, alla cui base la mucosa dell'intestino appare di recente interrotta, è un ricco focolaio di linfociti: di questi altri piccoli accumuli sono sparsi qua e là tra la sostanza necrotica, a livello del limite fra il tessuto di granulazione e le fibre muscolari longitudinali e nei margini della sottomucosa interrotta. L'omento infine, nel quale attorno ai vasi rilevasi abbondanza di plasmacellule, aderisce intimamente alla ferita ed alle fibre m. longitudinali vicine. (Vedi figura II).

Il reperto necroscopico è uguale al precedente nel 4° caso (5ª giornata): l'ansa di filo è ancora sospesa alla mucosa per un tratto minore di un centimetro, e microscopicamente rilevasi come il tratto di sostanza necrotica notato nel caso precedente appare più breve e rimpiazzato via via da tessuto di granulazione. La mucosa è ancora interrotta e nessun accenno presenta di rigenerazione.

Nel 5° animale infine (sacrificato in 10ª giornata) appaiono di calibro normale i due capi d'intestino posti sopra e sotto l'allacciatura. A livello di questa la sierosa è continua, di colorito normale e lievemente ispessita. Sulla mucosa è un solco circolare completo sito in punto diametralmente opposto alla ferita della sierosa: il filo è stato completamente eliminato. All'esame microscopico lo strato di fibre m. longitudinali appare non più introflesso, ma interrotto nella

continuità lungo la sua linea di direzione, ciò che sta a dimostrare come le fibre introflesse e rotte dal filo in seguito retraendosi vengono ad acquistare la loro normale direzione. La ferita è occupata da connettivo giovane, più ricco di nuclei nel tratto corrispondente alla sottomucosa, e tappezzato a livello della mucosa da uno strato di epitelio in attività cariocinetica, cilindrico, con nuclei rotondi centrali, i cui elementi appaiono più allungati man mano che si allontanano dal centro della ferita per congiungersi all'epitelio dei villi intestinali vicini preesistenti. A livello della sierosa notasi uno spesso strato di connettivo con abbondanti e grossi nuclei allungati diretti in senso longitudinale, il quale, partendo a qualche millimetro al di sopra della ferita, copre questa e assottigliandosi rapidamente si continua colla sierosa normale dell'intestino sottostante. Leggiera infiltrazione parvicellulare diffusa è infine a livello dei margini della ferita tra il tessuto muscolare reciso. (Vedi figura III).

b) *Filo di seta: stenosi a metà.* — Anche in questa serie d'esperienze, nel ridurre nel cane il lume del tenue a metà, mi son servito di filo di seta del diametro di un millimetro, ed ho esperimentato su cinque animali sacrificandoli rispettivamente in 8ª, 13ª, 15ª, 17ª e 18ª giornata.

I risultati ottenuti sono tali che non meritano una descrizione particolareggiata; rileverò pertanto i fatti più importanti.

In tutti i casi i due segmenti d'intestino in prossimità della legatura appaiono di volume normale. Nel cane sacrificato in ottava giornata rilevasi alla necroscopia come il filo ha reciso la metà della circonferenza intestinale opposta al mesentere, ed i fatti osservati al microscopio sono identici a quelli del 3° esperimento della prima serie (4ª giornata). Mancano però focolai d'infiltrazione, e la ferita è molto più sottile nel suo spessore: fatti dovuti alla lenta progressione del filo.

In tredicesima giornata l'ansa è libera per due terzi nel lume intestinale e la sottile ferita è occupata interamente da giovane tessuto connettivo, che appare stipato con fibre disposte in senso longitudinale a livello della sottomucosa, e continuato verso il lume da uno strato quasi non interrotto di epitelio cilindrico.

In quindicesima giornata la circonferenza intestinale è recisa tranne che per un tratto di un centimetro e mezzo circa in corrispondenza dell'inserzione del mesentere, ove l'ansa annodata è trattenuta dalla mucosa integra la quale in tutto il resto è tracciata da un profondo solco. All'esame microscopico è importante rilevare come lo strato delle fibre m. longitudinali che nei casi precedenti di questa serie appariva sempre non introflesso ma nettamente reciso lungo la sua normale direzione a livello della ferita, qui se ne scosta per un certo tratto in alto ed in basso cedendo terreno al tessuto di nuova formazione. Connettivo con fibre disposte in vario senso e solcato da discreto numero di vasi occupa il centro della ferita nella sua lunghezza: esso diventa più stipato e con fibre a nuclei allungati e dirette nel senso longitudinale, sia a livello della sierosa, sia a livello della sottomucosa, di dove manda delle propagini verso il lume dell'intestino per servire da sostegno a villi neoformati piuttosto bassi ma già coperti da epitelio cilindrico funzionante e in attività cariocinetica maggiore che non nei villi vicini preesistenti.

Nei due ultimi animali uccisi in 17ª e 18ª giornata l'ansa del filo è stata completamente eliminata, e sulla faccia sierosa dell'intestino rilevasi lieve solcatura circolare di colorito pallido. Identico solco e più profondo è sulla parete mucosa dell'intestino. La ferita è rimpiazzata da connettivo vecchio, scarsissimo di nuclei, il quale a livello della ***muscularis mucosae*** forma un sottile e denso strato con nuclei molto allungati disposti in senso longitudinale, che con questa si continua senza interruzione al punto da sembrare a prima vista che quivi non fosse avvenuta lesione di continuo. La colorazione di van Gieson però mette bene in rilievo la natura delle fibre. La mucosa neoformata è costituita da villi sviluppati quanto quelli della mucosa vicina e funzionanti, i quali stanno però in un piano più basso per la retrazione del tessuto cicatriziale di sostegno.

c) ***Filo metallico: stenosi a metà.*** — Mi son servito di un filo d'argento del diametro di mezzo millimetro, ed ho esperimentato sopra un solo animale sacrificandolo in 15ª giornata.

L'ansa risultò completamente eliminata lasciando un solco

sottile e poco profondo sulla mucosa, e sulla sierosa una cicatrice appena visibile. L'esame microscopico mostra come il filo nel suo passaggio ha lasciato pochissime traccie di sè: difatti notasi una sottilissima cicatrice connettiva dello spessore di pochi micromillimetri che dalla sierosa si estende alla base della mucosa. I varii strati della parete intestinale non appaiono punto spostati dalla loro normale posizione: la *muscularis mucosae* è interrotta per brevissimo tratto e rimpiazzata da un sottile strato di connettivo cicatriziale. La mucosa appare saldata e nessun carattere presenta che la differenzii da quella vicina: il filo nel suo passaggio non arrecò come i fili di seta distruzione di villi.

Esperienze con fili infettati.

a) *Stafilococco piogene aureo*. — In queste esperienze ho prodotto la stenosi completa dell'intestino del cane con filo di seta previamente sterilizzato e tenuto per 24 ore al termostato in una cultura in brodo di stafilococco piogene aureo virulento. Ho esperimentato su sei animali sacrificandoli dopo 12 ore, dopo 1, 2, 4, 4 1[2 e 8 giorni.

Sino al secondo giorno l'esame culturale del sangue degli animali in esprimento rilevò la presenza dello stafilococco in circolo.

Già sin dalle prime 12 ore i due tratti d'intestino posti sopra e sotto la legatura sono molto avvicinati fra di loro per la faccia sierosa, ma il filo è ancora visibile superficialmente. All'esame microscopico rilevasi distruzione e scomparsa per necrosi della sierosa e di buona parte dello strato muscolare longitudinale posto al disotto e per discreto tratto lateralmente al filo: di esso permane ancora una sottile listerella introflessa ed atrofica. Il rimanente del tessuto muscolare in prossimità della zona necrotica, non escluso lo strato trasverso, negli spazi connettivali interfascicolari e tra fibra e fibra è in preda ad abbondante infiltrazione costituita da linfociti ed in prevalenza da leucociti polimorfi di cui

parte vanno in disgregazione, parte sono in attività fagocitaria.

Dopo 24 ore i due capi sono addossati sul filo da nasconderlo completamente, e saldati da masse fibrinose. Tutt'intorno sono lasse aderenze dell'epiploon, e sulla parete mucosa a livello dello strozzamento è una chiazza emorragica circolare. Le particolarità microscopiche sono identiche a quelle del caso precedente: la distruzione però è più intensa, e la continuità dell'intestino è mantenuta solo dalla ***muscularis mucosae*** anch'essa infiltrata, e dalla tunica propria della mucosa la quale è in preda ad infiltrazione emorragica ed a sfaldamento epiteliale, mentre l'estremo libero dei villi cade in necrosi da ischemia.

In 2ª giornata i due tratti d'intestino addossati sul filo sono cementati tutt'intorno da aderenze dell'epiploon: l'ansa ha reciso l'intestino per circa metà della sua circonferenza. Non rilevansi colla minuta osservazione focolai di necrosi a livello della muscolare, e molta parte di questa deve esser andata precedentemente distrutta, giacche i due capi recisi sono di parecchio scostati dal livello della ferita e infiltrati nei loro estremi. L'epiploon per l'interposizione di uno strato di fibrina misto a leucociti aderisce alla ferita intestinale, la quale è occupata da un denso accumulo di leucociti e prevalentemente di leucociti mononucleati che si estende dalla sierosa alla sottomucosa.

Dopo 4 e 4 giorni e mezzo tutt'intorno alla ferita intestinale sono lasse aderenze dell'epiploon il quale si distacca facilmente nelle delicate manovre di esclusione dell'ansa in esperimento, cosicchè i due capi d'intestino si separano dalla loro continuità dando esito a versamento di materie alimentari nella cavità peritoneale: non si hanno però fatti di peritonite. L'ansa di filo ha reciso completamente l'intestino e rimane ancora aderente a questo per un tratto brevissimo della mucosa. Su ciascun margine della ferita all'esame microscopico notasi: uno strato di tessuto di granulazione ricco di fibroblasti e ricchissimo di capillari ripieni di sangue che si estende dalla sierosa a tutta l'altezza della muscolare, e focolai d'infiltrazione a livello della sottomucosa, costituiti da

linfociti grossi e piccoli e da leucociti mononucleati in massima parte, e polinucleati in fagocitosi. La mucosa è nettamente recisa e non presenta tracce di reazione.

Dopo il 5° giorno l'epiploon aderisce alla ferita ed il filo è completamente eliminato. La ferita è rimpiazzata da connettivo solcato qua e là da qualche capillare che si avanza sino a livello della base della mucosa ove è tappezzato quasi ininterrottamente da uno strato di epitelio cilindrico in cariocinesi. L'omento aderisce al connettivo di nuova formazione e per qualche tratto vicino allo strato muscolare esterno.

Identico è il reperto necroscopico nell'animale ammazzato in ottava giornata. All'osservazione minuta lo strato di fibre m. longitudinali appare scostato dal centro della ferita molto più che non il trasverso per la maggiore distruzione subita, e la ferita è rimpiazzata da connettivo compatto che si avanza a costituire il sostegno di nuovi villi coperti da epitelio funzionante.

b) *Bacillo tubercolare.* — In questa serie di esperienze mi son servito di fili lasciati per 12 ore immersi in 10 cmc. di brodo nel quale avevo emulsionato circa 5 mmgr. di croste di tubercolosi umana prese da cultura pura e virulenta di recente sviluppata in agar. Coll'allacciatura riducevo a poco meno di metà il lume dell'intestino, allo scopo di lasciare il filo in contatto di questo il maggior tempo possibile, ed ho sacrificato gli animali in 4ª, 8ª, 15ª, 20ª, 30ª e 41ª giornata. Ecco in breve i risultati:

In quarta giornata la sierosa appare interrotta, ed il filo è visibile in mezzo alla tunica muscolare; ed infatti all'esame microscopico rilevasi netta recisione della parete intestinale sino a buon tratto della muscolare trasversa. Tutt'attorno al filo e nel tratto da questo percorso è un vasto accumulo cellulare costituito esclusivamente da linfociti, e lieve traccia di infiltrazione parvicellulare esiste ai margini della ferita, ove sono capillari pieni anch'essi di linfociti, mentre scarse plasmacellule si rilevano attorno ai vasi. La ricerca dei bacilli tubercolari nelle sezioni fatta col metodo di Ziehl-Neelsen riesce negativa.

Dopo l'ottava giornata la ferita sulla sierosa appare saldata,

ma il filo è ancora compreso nello spessore della parete intestinale; difatti all'esame microscopico questo risulta già pervenuto a livello della sottomucosa ed in qualche punto fa già pressione sulla base dei villi i quali nel loro estremo libero cadono in necrosi. La ferita in prossimità della sierosa è occupata da tessuto di granulazione che si estende sino a quasi metà dello strato muscolare; segue poi una colonna di linfociti che raggiunge il filo e lo circonda. Accumuli di linfociti più o meno rilevanti notansi a livello della sierosa e della muscolare in punti anche molto discosti dalla ferita, sia attorno ai vasi, sia tra le fibre stesse. Anche qui la ricerca dei bacilli di Koch è negativa.

In 15ª giornata poi, in cui il filo appare trattenuto dall'intestino ancora per 2 centimetri circa, e la ferita è rimpiazzata da tessuto connettivo scarso di vasi, mentre la mucosa è completamente ricostituita, in mezzo alla trama del connettivo è dato in alcuni punti riscontrare cellule giganti ora isolate in mezzo alle fibre mentre nel tessuto limitrofo spiccano vasti accumuli di linfociti, ora giacenti in mezzo a focolai linfocitari, specie in prossimità del filo in quella sezione d'intestino ove ancora questo non è stato eliminato.

Sono infine noduli tubercolari caratteristici in mezzo al connettivo di nuova formazione sito a livello della sierosa, nei quali è dato rilevare bacilli tubercolari in scarso numero in mezzo alle cellule epitelioidi che circondano le cellule giganti.

In 20ª giornata l'ansa del filo è ancora aderente alla mucosa per un centimetro circa, e la ferita è occupata da connettivo stipato nella cui trama sono sparsi qua e là vasti accumuli di linfociti tra i quali rilevansi bacilli tubercolari. Identici focolai rilevansi nel mesentere in prossimità del filo non ancora eliminato, attorno al quale in mezzo al connettivo che lo ingloba, esistono vicini fra loro gruppi di tre, quattro cellule giganti.

Dopo 30 giorni, epoca in cui il filo è già completamente eliminato e la ferita cicatrizzata, in corrispondenza di questa, ed a suo immediato contatto sulla faccia sierosa dell'intestino, è dato rilevare la presenza di accumuli di noduli tubercolari

con bacilli di Koch entro cellule piccole alla loro periferia; ed in 41ª giornata nello stesso punto tutt'attorno alla parete esterna dell'intestino esistono accumuli di noduli già quasi completamente sclerosati, i quali conservano tracce della loro primitiva struttura. Sono grossi ammassi di una sostanza omogenea ialina, in mezzo alla quale in certi punti s'intravede qualche elemento fusato, qualche vaso e qualche avanzo di cellula gigante; in altri sono bene evidenti scarsi elementi fusati, qualche plasmacellula e qualche elemento tondeggiante appartenente al vecchio tessuto di granulazione. Questi noduli, rappresentano per la posizione in cui si trovano e per le tracce della loro struttura, i vecchi noduli tubercolari spontaneamente guariti. Nessuna traccia di tubercolosi ebbe mai a riscontrarsi nei gangli linfatici prossimiori, nè in questo nè nei casi precedenti.

c) ***Bacillo di Friedländer.*** — Nel produrre la stenosi completa dell'intestino del coniglio, stenosi la quale cadeva in sezioni differenti del tenue, mi servivo di filo di seta di mezzo millimetro di diametro circa, preparato collo stesso metodo seguito nelle precedenti esperienze con lo stafilococco piogene aureo. Lasciavo l'animale digiuno sino al 5º giorno per impedire nel tratto d'intestino posto al di sopra della legatura l'accumulo di materiale alimentare, il quale quasi sempre nelle esperienze preliminari, data la sottigliezza della parete intestinale, ne cagionava verso la 3ª giornata il taglio completo senza alcuna riparazione, per cui l'animale moriva.

Il 1º coniglio venne sacrificato in 1ª giornata, gli altri successivamente in 2ª, 3ª, 4ª, 6ª e 8ª giornata. In breve, si ebbero i seguenti risultati:

Già dopo 24 ore appariva ferita la sierosa e la tunica muscolare esterna, in 2ª e 3ª giornata la ferita si avanzava fino a buon tratto sulle fibre muscolari trasverse, e qui si arrestava senza procedere oltre nei giorni successivi. Il filo quindi era sempre visibile sulla faccia sierosa dell'intestino, ed in 1ª giornata notavasi necrosi della parete sierosa e della muscolare non solo attorno al filo, ma anche per un certo tratto nelle parti limitrofe, ed un denso accumulo centrale di leucociti e prevalentemente di leucociti polimorfi fagogitanti. In

2ª giornata persistevano gli stessi fatti e si rilevavano focolai cellulari simili ai precedenti anche in mezzo alla trama muscolare discosta dal punto ferito. In 3ª giornata i fatti reattivi si attenuavano, la ferita compariva più detersa, e gli accumuli cellulari erano limitati solo attorno al filo, finchè in 6ª e 8ª giornata gli elementi della sierosa proliferando venivano a rimpiazzare da un lato gli strati muscolari assottigliati per la patita distruzione, e dall'altro a coprire al di sopra il filo in guisa da comprenderlo nel loro spessore. Mentre in tutti i casi delle serie precedenti mai trovai ipertrofia del tratto intestinale sito al di sopra della legatura, nel coniglio sacrificato in 8ª giornata mi fu dato rilevare ipertrofia della tunica muscolare per più di 2/3 della norma.

d) *Soluzione di ammoniaca.* — Ho prodotto la stenosi completa con filo imbevuto di soluzione di ammoniaca al 10 % in 5 cani e li ho sacrificati in 1ª, 2ª, 3ª, 5ª e 8ª giornata.

Nel 1° animale i due capi d'intestino apparivano fortemente introflessi e mascheravano il filo il quale si rilevava sulla faccia sierosa, e coll'esame microscopico si notava: vasta ferita della sierosa e delle tuniche muscolari interessante per buona metà la sottomucosa; nel tratto afferente dell'intestino capillari dilatati e ripieni di sangue ed infiltrazione emorragica diffusa tra le fibre muscolari: sui margini liberi della ferita e nel tessuto limitrofo vasti accumuli di elementi sanguigni costituiti da leucociti polinucleati di cui parte cadevano in disgregazione.

In 2ª e 3ª giornata si avverarono fatti di peritonite e versamento di feci nella cavità addominale: l'intestino era nettamente interrotto nella sua continuità sino all'inserzione del mesentere e l'ansa di filo era trattenuta a questo livello per breve tratto dalla mucosa. Coll'esame microscopico sui margini della ferita notavasi: necrosi diffusa dei tessuti ed infiltrazione emorragica nei dintorni, iniezione dei capillari della mucosa. In 5ª giornata esistevano aderenze dell'epiploon tutto intorno alla ferita; l'ansa di filo era stata completamente eliminata ed i margini della ferita, della quale buon tratto appariva in preda ad infiltrazione emorragica, risultavano saldati fra loro da un denso accumulo di elementi sanguigni

in massima parte linfociti. Infine nell'ultimo animale ammazzato in 8ª giornata l'epiploon aderiva al punto legato, il filo era eliminato, e la ferita rimpiazzata da giovane connettivo ricoperto a livello dalla mucosa da uno strato interrotto di epitelio cilindrico in cariocinesi.

***

Scopo delle nostre ricerche è stato quello di studiare sistematicamente il processo di restituzione del lume intestinale del cane dietro la legatura, come l'anno scorso in questo stesso Istituto praticò il dottor Sisto sul coledoco (9).

Abbiamo voluto in secondo tempo vedere in che modo le ferite intestinali prodotte col nostro metodo venissero influenzate dalla presenza di microorganismi o di sostanze chimiche irritanti, e ci sembra che queste nostre esperienze non siano prive di un certo interesse, e che la prima parte di esse riesca a portar luce sul processo di guarigione spontanea dell'intestino del cane dietro la legatura circolare. E' vero che nei primi momenti, per effetto del laccio, i due capi dell'intestino in prossimità si addossano per la loro faccia sierosa, ma, man mano che il filo procede, essi ritornano su se stessi, per cui non è ammissibile, come alcuni sostengono, che la guarigione avvenga perchè le due facce della sierosa così addossate rapidamente si saldano impedendo la penetrazione delle feci nella cavità peritoneale. Il tratto di sierosa sottostante al filo primo ad esser ferito è primo ad avviarsi al processo di riparazione mentre man mano il filo recide gli altri strati e si elimina per il lume intestinale.

Pertanto in base alle nostre esperienze possiamo concludere:

1° che producendo una stenosi completa del tenue nel cane con filo di seta sterile, fin dalle prime 24 ore il tratto d'intestino posto al di sotto del filo viene via via reciso, finchè in 4ª giornata viene eliminato completamente nel lume intestinale e la ferita guarisce per cicatrice connettiva, la quale in 10ª giornata è continuata verso il lume dalla mucosa intestinale rigenerata. Producendo una stenosi incompleta con filo di seta si perviene agli stessi risultati, ma il processo di eli-

minazione del filo è ritardata, e solo verso la 17ª giornata questo viene espulso completamente lasciando dietro a sè una sottile cicatrice connettiva e una nuova formazione di villi. Lo stesso avviene con fili metallici: anzi il processo di eliminazione è anticipato di qualche giorno (15ª giornata), e la cicatrice appare ancora più sottile.

2° Adoperando nel cane fili imbevuti con stafilococco piogene aureo virulento, il processo di guarigione normale viene ostacolato fin verso la 4ª giornata per produzione di focolai necrotici e di infiltrazione emorragica attorno al filo, ma dal 4° giorno in su questo procede regolarmente finchè in 8ª giornata anche la mucosa appare ricostituita;

3° Il filo impregnato di bacilli di Koch in emulsione da cultura pura e virulenta produce nell'intestino del cane al suo passaggio dei noduli tubercolari con cellule giganti e scarsi bacilli in qualche elemento delle granulazioni. In 41ª giornata si trovano già quasi interamente sclerosati i vecchi noduli e non si ha alcuna infiltrazione dei gangli linfatici;

4° Usando nel coniglio fili imbevuti di bacillo di Friedländer virulento si ha sino in 3ª giornata necrosi della sierosa e di un tratto della tunica muscolare; dal 6° all'8° giorno per proliferazione della sierosa il filo rimane inglobato tra questa e la muscolare. Nel coniglio non ha luogo quella progressiva recisione delle pareti che il filo suole produrre nel cane;

5° Il filo impregnato di una soluzione di ammoniaca al 10 °/o recide rapidamente l'intestino del cane impedendo la cicatrizzazione, che pure talvolta avviene con esito di aderenze con l'epiploon;

6° Il cane per la sua resistenza consente di rilevare fra le tonache del suo intestino lo sviluppo e l'esito favorevole di un processo infiammatorio, sia esso da causa semplice, come l'irritazione del filo asettico, sia da causa infettiva come l'irritazione del filo imbevuto di sospensioni batteriche. Nessun migliore terreno sperimentale si potrebbe trovare per il rilievo delle singole fasi del processo infiammatorio fino alla spontanea guarigione del medesimo.

Luglio, 1904.

BIBLIOGRAFIA

1. Travers, Citato da Tillaux. Traité d'Anat. topographique. 10ª Edizione, p. 702.
2. Choisy, Citato da D. Giordano. Trattato di Chirurgia, diretto da Duplay e Reclus. Appendice II, Dispensa 173, pag. 311.
3. Vidal, *Path. Ext.* I. IV, pag. 78. Paris 1855.
4. Max Iaff, *Virch. Arch.* Bd. 70, pag. 72.
5. Pernice, *Riforma Medica.* Settembre 1890. Idem. N. 198-1891.
6. Busachi, Beiträge zur path. Anat. und z. allg. Path. Ziegler. Vol. IV, p. 99, 1888.
7. Burci, Ricerche sperimentali sopra alcune particolarità di tecnica operativa dell'intestino. X Congresso della Società Italiana di Chirurgia. 26-28 Ottobre 1895.
8. Knie, Zur Technik der Kolotomie. *Centr. für Chirurgie,* 1888, N. 18.
9. Sisto, Sulla restituzione del lume nel dotto coledoco del cane dopo la legatura. *Arch. per le Scienze Mediche.* Vol. XXVII, 1903.

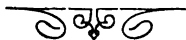


Spiegazione delle figure

Fig. 1. Sezione longitudinale della parete intestinale del cane in 3ª giornata. 1. Sierosa; 2. Strato muscolare longitudinale; 3. Strato muscolare trasverso; 4. Sottomucosa; 5. Mucosa; 6. Filo di seta, e tutt'attorno focolai d'infiltrazione parvicellulare; 7. Zaffo di fibrina; 8. Fibre muscolari trasverse in preda a rarefazione ed infiltrazione emorragica.

Fig. 2. Sezione longitudinale della parete intestinale del cane in 4ª giornata. 1. Epiploon aderente alla ferita; 2. Strato di fibre muscolari longitudinali; 3. Strato muscolare trasverso; 4. Sottomucosa; 5. Mucosa preesistente; 6. Tessuto di granulazione; 7. Tessuto necrotico; 8. Focolaio d'infiltrazione parvicellulare a livello della mucosa già distrutta pel passaggio del filo.

Fig. 3. Sezione longitudinale della parete intestinale del cane in 10ª giornata. 1. Connettivo di nuova formazione a livello della sierosa: 2. Strato di fibre muscolari longitudinali; 3. Strato muscolare trasverso; 4. Sottomucosa normale; 5. Mucosa normale; 6. Connettivo neoformato che rimpiazza il resto della ferita; 7. Epitelio neoformato.



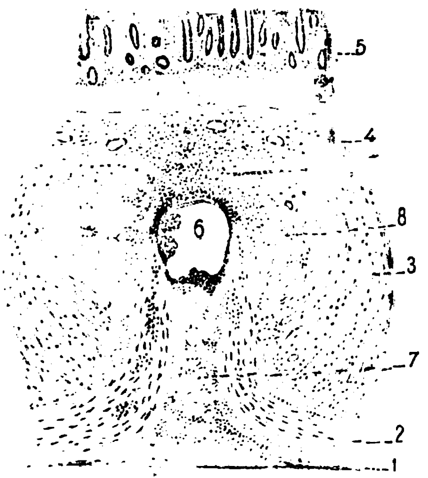


Fig. 1

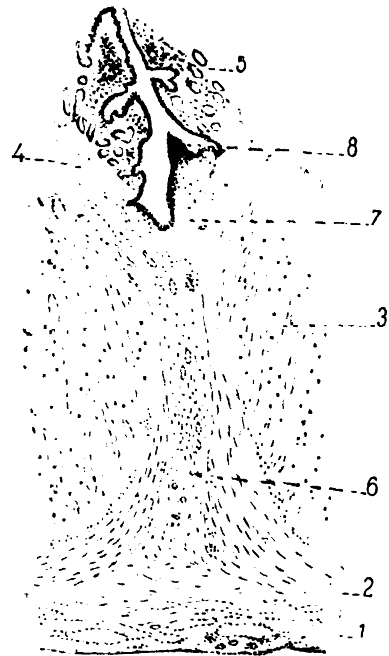


Fig. 2

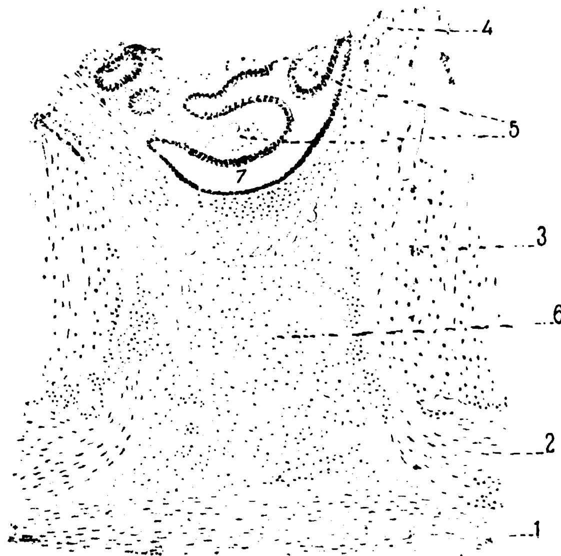


Fig. 3

Stabilimento Tipografico G. Capella - Ciriè

Laboratorio di Patologia generale ed Istologia della R. Università di Pavia
(diretto dal Prof. C. Golgi)

Lina LUZZANI, *Studente di Medicina*

SULLA DIAGNOSI DELLA RABBIA

L'interesse che le ricerche del Negri sull'eziologia della rabbia hanno suscitato fra gli studiosi è ancora così vivo, che io mi dispenso dal ricordare le sue conclusioni e tutti i numerosi lavori di controllo che in un periodo relativamente breve sono stati pubblicati.

Le ricerche posteriori alle fondamentali comunicazioni del Negri (1. 2. 3.), non solo sono di piena conferma ai fatti che il Negri per primo ha messo in evidenza, e che riguardano la forma, la struttura, le dimensioni del parassita specifico dell'infezione rabica, la sua sede e la sua distribuzione nel sistema nervoso degli animali idrofobi, ma confermano inoltre l'importanza che la ricerca del nuovo microrganismo patogeno acquista all'atto pratico per la diagnosi rapida dell'idrofobia.

Questa utile applicazione dei nuovi reperti è stata proposta prima dal Negri, in base ad una numerosa ed accurata casistica, e poi dal Daddi (4-5), dal Volpino (6) dal D'Amato (7), i quali sono ritornati sull'argomento, aumentando il numero delle osservazioni, che ora ha di già raggiunto una cifra ragguardevole.

A tutti i casi noti, io intendo ora di aggiungere un'altra serie numerosa, che è il frutto di metodiche osservazioni, istituite già da parecchi mesi.

Con ciò non credo di fare cosa del tutto inutile, perchè il mio modesto contributo di fatti, unito ai risultati degli altri

osservatori, forma una statistica così convincente, che deve oramai dissipare ogni dubbio od eventuale diffidenza verso il nuovo metodo per la diagnosi dell'infezione rabica, del quale si è in questi ultimi tempi arricchita la scienza.

***

Il numero complessivo dei casi venuti al mio esame ascende a 177: su 109 ho di già riferito in modo sommario in una breve nota pubblicata nel maggio decorso, in collaborazione col compagno Signor Macchi (8); gli altri rappresentano il materiale che io ho raccolto dopo quest'epoca. Numero di casi tanto rilevante abbiamo potuto raggiungere grazie all'aiuto degli egregi dottori Segré e Baschieri, (direttori degli Istituti antirabbici di Milano e di Faenza), che con squisita cortesia hanno messo a nostra disposizione l'abbondante materiale de' loro Istituti; ad entrambi invio l'espressione della più sincera gratitudine.

In tutti questi animali sospetti che erano stati inviati agli Istituti antirabbici per l'accertamento della malattia, noi abbiamo proceduto alla ricerca del parassita del Negri, rivolgendo la nostra attenzione in modo particolare al corno d'Ammone e al cervelletto, che, come è noto, sono le sedi di predilezione del microrganismo.

Abbiamo fatto diagnosi decisamente positiva tutte le volte che abbiamo potuto riscontrare le note forme endocellulari, astenendoci invece di pronunciare un giudizio nei casi nei quali il reperto parassitario era negativo; la risposta fu sempre comunicata prima che ci fosse noto il risultato delle inoculazioni che nell'Istituto erano state praticate negli animali di controllo.

Soltanto in tre casi (vedi Tavola riassuntiva II, n. 2, 3, 47), che ci furono ceduti dal dottor Negri, fu da noi eseguita anche la prova biologica.

In questi tre casi era stata direttamente inviata la testa

dell'animale sospetto (due cani — un gatto) e perciò fu possibile di procedere alla ricerca del parassita mediante l'esame a fresco del sistema nervoso, e ci fu dato di riscontrare le forme endocellulari nel corno d'Ammone di quello dei tre animali (n. 47) che era realmente idrofobo.

In tutti gli altri casi noi abbiamo avuto a disposizione, di già fissati nel liquido di Zenker, soltanto alcuni pezzetti del corno d'Ammone e del cervelletto.

Seguendo le modalità che sono adottate da tempo in questo Laboratorio, prima di procedere al passaggio per gli alcool ed alla successiva inclusione, noi abbiamo sempre praticato sui pezzi fissati un primo esame per dilacerazione, e con risultati così soddisfacenti, che non ritengo inutile diffondermi alquanto sulle particolarità del procedimento.

La regione del sistema nervoso da preferirsi, a questo scopo, è il corno d'Ammone. Dei piccoli pezzetti di quest'organo, ottenuti mediante due tagli frontali, perpendicolari al suo asse e paralleli fra di loro (cosicchè la superficie del taglio rappresenta una sezione frontale di tutta la formazione ammonica), quando hanno raggiunto un grado sufficiente di fissazione nel liquido di Zenker, vengono lavati in acqua per pochi minuti. Tolti i pezzi dall'acqua, con un ago a lancetta, ovvero con un piccolo bisturi, se ne raschia delicatamente la superficie di sezione, cercando di cadere in corrispondenza dello strato grigio circonvoluto, e si viene così a raccogliere sulla lama un detrito che si dilacera con maggior cura sul portaoggetti, nell'acqua o nell'alcool assai allungato.

In questo modo si ottengono sempre numerose cellule nervose isolate, nelle quali è molto facile (dopo di aver acquistato una certa pratica) trovare e riconoscere il parassita specifico dell'infezione rabica, se l'animale era infetto.

Una tale rapida e semplice tecnica di ricerca ci ha permesso di stabilire la diagnosi in quasi tutti gli animali rabbiosi osservati: soltanto in pochi casi, ed all'inizio del nostro studio, per rilevare il parassita fu necessario l'esame delle sezioni colorate.

Si comprende che, se la ricerca per dilacerazione dà risultato negativo, allora, prima di affermare l'assenza delle

forme endocellulari, è necessario includere i pezzi e procedere poi ad un attento esame delle sezioni colorate.

In questi casi noi abbiamo sempre adottato il metodo di colorazione del Mann, perchè è quello che si dimostra di gran lunga il migliore per mettere in evidenza anche le più piccole forme del parassita. Ma, faccio notare ancora una volta, ben di rado fu necessaria la colorazione per stabilire la diagnosi negli animali idrofobi; in quasi tutti si potè vedere l'agente specifico nel modo assai più semplice sopra descritto.

I pregi del procedimento sono così evidenti, che io non esito a consigliarlo nella pratica.

Dato quindi che arrivi la testa di un animale sospetto, come di solito si presenta il caso agli Istituti antirabbici, si dovrà anzitutto procedere all'esame a fresco del corno d'Ammone. Qualora non sia possibile eseguire subito questo esame, che invero è circondato da parecchie difficoltà, conviene fissare nel liquido di Zenker qualche pezzetto di corno di Ammone, tagliato nel modo suaccennato, e alcuni pezzetti di cervelletto. Questo materiale servirà, dopo qualche ora, per la ricerca per dilacerazione, ovvero per l'inclusione e la colorazione del Mann, se l'esame diretto sarà infruttuoso.

La possibilità di eseguire tutti i metodi di ricerca sugli stessi pezzi costituisce, a mio credere, un grande vantaggio della tecnica di ricerca che io propongo, in confronto di quella suggerita dal Volpino (6). Il Volpino consiglia l'indurimento dei pezzi in una soluzione di acido osmico, lavaggio e successivo esame di tagli fatti a mano: metodo ottimo se l'animale è idrofobo e perciò nel suo sistema nervoso esiste il parassita; ma se l'animale non era infetto, allora, per poter affermare con sicurezza che manca il microrganismo, è necessario procedere all'esame delle sezioni colorate, e si dovrà ancora ricorrere a pezzi fissati in liquido di Zenker o in qualche miscela di costituzione simile.

Da questo una complicazione ed una perdita di tempo, che si può evitare fissando senz'altro il materiale nel modo da noi proposto.

***

Come ho detto sopra, il numero degli animali sospetti da noi esaminati ascende a 177: tra questi 163 cani, 12 gatti, un bue ed un cavallo.

Dei 163 cani, in sei casi (vedi Tavola riassuntiva II, n. 23-138-140-141-146-171) non venne eseguita nell'Istituto antirabbico la prova biologica, quattro volte per lo stato di putrefazione del sistema nervoso dell'animale sospetto, due volte per altri motivi.

Nel sistema nervoso di tre di questi cani (n. 138 Gottolengo, n. 146 Pizzighettone, n. 171 Gorgonzola) fu possibile riscontrare il protozoo del Negri e quindi fare la diagnosi. Questi animali avevano aggredito parecchie persone, che furono sottoposte alla cura preventiva, colla certezza che erano state morsicate da animali rabbiosi. Negli altri tre casi, in cui la ricerca del parassita non diede alcun risultato nel corno d'Ammone e nel cervelletto, anche le notizie anamnestiche tenderebbero a far escludere l'idrofobia. Il cane n. 141 (Milano), ad es., fu ucciso perchè, investito da una vettura e riportata la frattura delle zampe posteriori, morsicò chi lo aveva raccolto.

Degli altri 157 cani, in 95 si poterono riscontrare nel corno d'Ammone le forme endocellulari tipiche (quasi sempre evidenti anche nel cervelletto), in 62 invece non fu possibile metterle in evidenza.

Per i primi 95 casi, il risultato delle inoculazioni fu di piena conferma al risultato della ricerca parassitaria; gli animali d'esperimento contrassero l'infezione col quadro classico e l'Istituto formulò diagnosi in senso positivo.

Dei 62 cani del secondo gruppo invece, in 57 la prova biologica escluse l'infezione; in 5 (n. 15 - 28 - 51 - 60 - 118) mentre fu infruttuosa la ricerca del parassita, l'Istituto antirabbico fece diagnosi positiva.

Nel n. 28 (Voghera) il parassita venne ricercato nel solo corno d'Ammone, e, malgrado la cura posta nell'esame,

con risultato negativo; al contrario, i due conigli inoculati nella camera anteriore dell'occhio, morirono entrambi in 17ª giornata con la sindrome tipica della rabbia, confermata poi dal reperto parassitario e da successive inoculazioni.

Le notizie assunte direttamente dal proprietario del cane, misero in luce delle circostanze di un certo interesse, che possono spiegare la diversità dei risultati.

L'animale, che aveva sempre goduto di buona salute, mostrava, il giorno in cui fu ucciso, un certo cambiamento di carattere. Il padrone, venuto in sospetto, perchè in quei tempi si erano presentati altri casi di rabbia nei dintorni, lo volle mettere alla catena; ma nel far questo venne morsicato alla mano, non però in modo grave. Il cane rispondeva ancora alla chiamata scodinzolando, e, poco dopo, mangiò con appetito la solita razione di cibo. Malgrado ciò, fu sagrificato, e ne venne spedita la testa all'Istituto Pasteur di Milano, nel quale si potè provare che questo animale era infetto di rabbia. La malattia era però ancora nel periodo d'incubazione, si aveva appena un accenno dei primi sintomi. In questo stadio non fa meraviglia se nel corno d'Ammone mancavano le forme endocellulari del parassita perchè, se da una parte è accertato che è a preferenza in questa regione del sistema nervoso che esse, al primo apparire dei sintomi, si presentano col loro caratteristico aspetto, d'altra parte è necessario, per ottenere questo reperto, che i sintomi siano bene manifesti: ciò che non mi sembra in questo caso.

Nel cane n. 51 (Orzivecchi) il reperto parassitario fu pure negativo nel corno d'Ammone. All'Istituto antirabbico di Milano erano stati inoculati nella camera anteriore dell'occhio una cavia ed un coniglio. Il coniglio si mantenne in ottime condizioni di salute, la cavia morì in 13ª giornata con una sindrome sospetta, e l'Istituto fece diagnosi positiva. Io ritengo che quì si possa escludere che il cane fosse rabbioso, prima di tutto perchè la ricerca delle forme parassitarie nel sistema nervoso della cavia morta non diede alcun risultato, e poi perchè i due conigli inoculati col virus ricavato da questo animale vissero parecchi mesi senza presentare alcun disturbo.

Nel caso n. 118 (Iseo), dei due conigli inoculati, uno morì in 17ª giornata con sintomi incerti, l'altro sopravvisse: la diagnosi formulata nell'Istituto fu positiva. Sarebbe stato utile ed interessante istituire qualche prova di controllo, per decidere se il cane era davvero idrofobo, come, nel dubbio, io lo voglio considerare, ma questo non ci fu possibile, perchè non abbiamo avuto a nostra disposizione il cervello del primo coniglio.

Negli altri due cani infine, n. 15 (Modigliana) e n. 60 (Arona), ad un reperto parassitario negativo nel corno d'Ammone corrispose una prova biologica senza dubbio positiva. In possesso soltanto del corno d'Ammone, il nostro responso venne dato in base all'esame di questa sola regione. In altre parti del sistema nervoso avremmo forse riscontrate le forme caratteristiche, perchè probabilmente in questi animali era avvenuta una localizzazione abnorme del parassita, « possibilità che si deve sempre tenere presente » [Negri].

Al nostro esame vennero anche il corno d'Ammone ed il cervelletto di 12 gatti sospetti d'idrofobia.

In due di essi, n. 29 (Faenza) e n. 110 (Bollate), il microrganismo del Negri si presentava con forme abbastanza sviluppate e di struttura tipica, così che non v'era da esitare nella diagnosi, che trovò poi piena conferma nella prova biologica. In altri sette (n. 2 - 14 - 19 - 44 - 117 - 144 - 159) la ricerca delle forme parassitarie fu negativa in entrambe le regioni, e le inoculazioni alla lor volta fecero escludere che l'animale fosse rabbioso. Nei rimanenti 3 gatti (n. 34 - 126 - 131) si presentò uno speciale reperto, che non credo inutile descrivere in breve.

Si trattava di piccoli corpicciuoli nell'interno delle cellule nervose del corno d'Ammone, che, in modo assai impressionante, ricordavano le più piccole forme endocellulari del parassita. Per le loro dimensioni — μ 1|2, μ 1|3 — per la loro sede nel protoplasma ovvero nei prolungamenti della cellula, lo scarso numero col quale si presentavano nelle sezioni, l'elettiva colorazione in rosso col metodo del Mann, noi sospettammo la prima volta — n. 34 (Lugo) —, mancando di dati

anamnestici, di trovarci di fronte ad un animale idrofobo ucciso all'apparire dei sintomi: ciò che avrebbe spiegato in parte l'assenza del parassita nelle cellule di Purkinje del cervelletto. Il fatto che i conigli inoculati col sistema nervoso di questo gatto si mantennero in buone condizioni di salute, non era sufficiente a toglierci dal dubbio, perchè è noto che, sebbene di rado, qualche volta può accadere che animali di prova resistano all'iniezione di un virus sicuramente attivo.

Per togliere di mezzo queste incertezze, che si ripresentarono nei casi n. 126 e n. 131 (Milano), e per decidere la questione, io ho creduto opportuno di esaminare il sistema nervoso di altri gatti, sani ovvero affetti da altre malattie. Senza entrare nei particolari, accennerò soltanto che anche nel gatto normale si possono talvolta riscontrare, nelle cellule nervose del corno d'Ammone, queste speciali formazioni che ricordano i più piccoli stadi del protozoo del Negri.

Sono tali formazioni da ascriversi alla categoria dei granuli descritti entro la cellula nervosa e oggetto, con speciale riguardo agli studi sulla rabbia, di recenti lavori del Pace (9) e del Dominici (10)? E' probabile; però non ho argomenti per affermarlo in modo reciso.

Io ho voluto soltanto ricordare il fatto, che credo offra qualche interesse dal punto di vista pratico, perchè da quanto ho esposto si conclude che, per dichiarare un gatto idrofobo, occorre la presenza nel corno d'Ammone di parassiti sviluppati, in modo che nel loro interno si possa riconoscere la tipica struttura. Se si tratta di forme piccole e dubbie, si proceda con la massima cautela nel formulare un giudizio, e mai prima di aver sezionato anche il cervelletto, regione nella quale il microrganismo, in questa specie, si presenta così evoluto e così abbondante quanto nel corno d'Ammone — come ha fatto rilevare il Daddi e come posso anch'io confermare.

Il bue (n. 50 Castelleone) era morto di rabbia.

Il semplice esame per dilacerazione del corno d'Ammone permise di rilevare un grande numero di parassiti, con una struttura assai evidente, molti di dimensioni davvero ragguardevoli.

Il parassita era tanto caratteristico, che non è possibile alcun dubbio sulla nostra diagnosi, malgrado che il giudizio formulato dall'Istituto di Milano suoni recisamente contrario.

Col sistema nervoso del bue erano stati iniettati nella camera anteriore dell'occhio due conigli; uno sopravvisse, l'altro morì in 34ª giornata con sintomi poco chiari; l'Istituto fece diagnosi negativa. Io però posso affermare che questo coniglio era morto di rabbia, e per il reperto parassitario, e perchè il suo sistema nervoso riprodusse alla sua volta la malattia.

Nessuna diversità quindi fra il risultato dei due metodi d'esame; perchè la divergenza in questo caso è da riferirsi soltanto ad un non esatto apprezzamento della prova biologica.

Differenza di risultati si è avuta invece nel cavallo (n. 142. Madone). Mentre la ricerca nel corno d'Ammone e nel cervelletto non mi permise di rilevare la più piccola forma parassitaria, i conigli morirono in 17ª giornata, sicuramente di rabbia.

Il cavallo era stato morsicato da un cane, da circa un mese, ed era morto, senza però mostrare una sintomatologia tipica.

Questo è forse un'altro caso di localizzazione abnorme del microrganismo; sarebbe stato interessante ricercarlo nelle altre parti del sistema nervoso, ma, purtroppo, non le ebbi a mia disposizione.

Riassumendo tutti questi risultati, abbiamo quindi che su 177 animali 106 erano rabbiosi: negli altri si può escludere la malattia. Dei 105 rabbiosi, in 101 casi si potè fare la diagnosi col solo esame del corno d'Ammone, e, salvo rare eccezioni, col semplice metodo della dilacerazione.

***

Queste mie ricerche sono una piena conferma di quanto il Negri ha affermato già da parecchi mesi, cioè che: « Con « la ricerca del parassita specifico noi siamo oggi in possesso

« di un metodo sicuro per diagnosticare la rabbia nella mas-« sima parte dei casi d'idrofobia che si presentano nella pratica.

« Quasi sempre l'accertamento della malattia sarà possi-« bile con il solo esame del corno d'Ammone, ed è perciò « sul corno d'Ammone che dapprima dovrà rivolgersi la « ricerca.

« Dato che in questo si riesca a mettere in evidenza il « microrganismo... nelle sue forme tipiche e con la sua carat-« teristica struttura interna, la diagnosi di rabbia potrà essere « recisamente formulata, sopprimendo ogni prova ulteriore.

« Se l'esito dell'esame è stato negativo, dovranno essere « attentamente esaminate le altri parti del sistema nervoso, « e se anche in queste non si otterrà alcun risultato, potrà « sorgere il dubbio che l'animale sospetto non sia rabbioso.

« Però in questi casi di risultato negativo per riguardo « alla presenza di forme endocellulari del parassita, converrà « sempre praticare gli innesti negli animali, perchè non si « potrà mai escludere *a priori* che l'animale sospetto possa « essere in quel periodo dell'incubazione della malattia, nel « quale, pur avendo la sua saliva acquistata la virulenza, « mancano ancora nel sistema nervoso gli stadi del micror-« ganismo che si sviluppano entro la cellula, ecc. ».

Io non posso che associarmi a queste conclusioni che ho voluto integralmente riportare.

La loro esattezza e il loro valore risulta poi sempre maggiore, se noi raccogliamo ora tutti i risultati dei diversi osservatori che si sono occupati dell'argomento.

Il Negri riferisce di 88 animali sospetti; ma soltanto di 75 potè esaminare il corno d'Ammone; 52 erano idrofobi e in 50 riscontrò il parassita.

Il Volpino in 37 casi, trova in 31 le forme endocellulari, ottenendo una perfetta corrispondenza fra ricerca parassitaria e prova biologica.

Così il D'Amato in 32 cani, di cui 28 rabbiosi.

Il Daddi, nell'importante nota che ha pubblicata in questi ultimi tempi, riporta l'esito di 134 osservazioni; in 79 casi si trattava di rabbia e, meno che in 2, potè sempre trovare il protozoo specifico.

TAVOLA I.

<table>
<tr><th>AUTORE</th><th>Numero delle osservaz.</th><th>Reperto parassitario positivo e prova biologica positiva</th><th>Reperto parassitario negativo e prova biologica negativa</th><th>Reperto parassitario negativo e prova biologica positiva</th></tr>
<tr><td>Negri</td><td>75</td><td>50</td><td>23</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Volpino</td><td>37</td><td>31</td><td>6</td><td>—</td></tr>
<tr><td>D'Amato</td><td>32</td><td>28</td><td>4</td><td>—</td></tr>
<tr><td>Daddi</td><td>134</td><td>77</td><td>55</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Luzzani e Macchi</td><td>109</td><td rowspan="2">101</td><td rowspan="2">71</td><td rowspan="2">5</td></tr>
<tr><td>Luzzani</td><td>68</td></tr>
<tr><td></td><td>455</td><td>287</td><td>159</td><td>9</td></tr>
</table>

Finalmente noi, su 106 animali idrofobi, di 177 esaminati, abbiamo trovato il parassita in 101.

Sono dunque complessivamente 455 casi (vedi tavola riassuntiva n. I): in 296 si era di fronte ad animali rabbiosi, ed il metodo proposto dal Negri ha permesso in 287 di dare senza difficoltà un giudizio sicuro e sollecito; difatti la massima parte delle osservazioni è stata rivolta al solo corno d'Ammone. Nei pochi casi nei quali la diagnosi non fu possibile, l'esame del sistema nervoso era stato incompleto e limitato alle sole regioni di predilezione del microrganismo.

Da queste cifre risulta che, presentandosi un animale sospetto, se si riscontrano nel sistema nervoso le forme endocellulari del protozoo del Negri, si dovrà affermare che l'animale era idrofobo, tralasciando ormai *con perfetta tranquillità* le inoculazioni di prova.

Le inoculazioni però si dovranno ancora eseguire se la ricerca è stata infruttuosa, perchè può darsi il caso che l'animale fosse infetto, malgrado che nel corno d'Ammone e nelle altre regioni del sistema nervoso la ricerca delle forme endocellulari sia stata negativa.

Ma, all'atto pratico, il numero veramente esiguo di questi casi (3 0[0 circa) dimostra quanto tale eventualità si presenti di rado.

Ottobre 1904.

TAVOLA II. [*]

Riassunto dei risultati ottenuti dall'esame del sistema nervoso di 177 animali sospetti rabbiosi.

Num. d'ordine	Specie e luogo di provenienza dell'animale sospetto	Istituto antirabbico dal quale vennero spediti i pezzi	Data dell'arrivo del materiale	Risultato della ricerca del parassita specifico	Diagnosi fatta nell'Istituto dal quale furono spediti i pezzi	*Osservazioni*
1	C. di Annicco.	Istit. ant. Milano, n. 110.	1 Ag. 1903	Negat.	Negat.	
2	G. di Mede.	Spedito direttamente dall'Ufficiale sanitario.	20 id.	»	»	
3	C. di Vische.	Spedito direttamente dal professore L. Sala.	18 Ott.	»	»	
4	C. di Solferino.	Istit. ant. Milano, n. 158.	27 id.	Posit.	Posit.	
5	C. di Segrate.	Id., n. 159.	28 id.	»	»	
6	C. di Rottofreno.	Id., n. 160.	29 id.	»	»	
7	C. di Trigolò.	Id., n. 161.	7 Nov.	»	»	
8	C. di Saronno.	Id., n. 162.	16 id.	»	»	
9	C. di Treviglio.	id., n. 163.	16 id.	Negat.	Negat.	
10	C. di Villan. d'Arda.	id., n. 164.	21 id.	Posit.	Posit.	
11	C. di Terra del Sole.	Ist. ant. Faenza, n. 95.	26 id.	»	»	
12	C. di Faenza.	id., n. 96.	25 id.	»	»	
13	C. di Milano.	Istit. ant. Milano, n. 166.	26 id.	Negat.	Negat.	
14	G. di Russi.	Istit. ant. Faenza, n. 97.	id. id.	»	»	
15	C. di Modigliana.	id., n. 98.	1 Dic.	»	Posit.	
16	C. di Bertinoro.	id., n. 99.	1 id.	Posit.	»	
17	C. di Rivoltella.	Istit. ant. Milano, n. 167.	2 id.	Negat.	Negat.	
18	C. di Faenza.	Istit. ant. Faenza, n. 100.	2 id.	Posit.	Posit.	

[*] Nella tavola sono state adottate le seguenti abbreviazioni:
C. = *Cane*, G. = *Gatto*, Cav. = *Cavallo*, B. = *Bue*.

Num. d'ordine	Specie e luogo di provenienza dell'animale sospetto	Istituto antirabbico dal quale vennero spediti i pezzi	Data dell'arrivo del materiale	Risultato della ricerca del parassita specifico	Diagnosi fatta nell'Istituto dal quale furono spediti i pezzi	*Osservazioni*
19	G. di Lugo.	Istit. ant. Faenza, n. 101.	3 Dic. 1903	Negat.	Negat.	
20	C. di Meda.	Istit. ant. Milano, n. 168.	6 id.	Posit.	Posit.	
21	C. di Bellinzago.	id., n. 169.	7 id.	»	»	
22	C. di Riolo.	Istit. ant. Faenza, n. 102.	7 id.	Negat.	Negat.	
23	C. di Penna S. Giovanni.	id., n. 103.	7 id.	»	—	Non venne fatta la prova biologica.
24	C. di Palazzuolo.	id., n. 104.	7 id.	Posit.	Posit.	
25	C. di Treviglio.	Istit. ant. Milano, n. 170.	8 id.	»	»	
26	C. di Castellucchio.	id., n. 171.	8 id.	»	»	
27	C. di Seregno.	id., n. 172.	9 id.	Negat.	Negat.	
28	C. di Voghera.	id., n. 173.	11 id.	»	Posit.	I due conigli, inoculati nella camera anteriore dell'occhio l'11 dicembre, muoiono di rabbia, l'uno il 27 dicembre l'altro il 2 gennaio.
29	G. di Faenza.	Istit. ant. Faenza, n. 106.	13 id.	Posit.	»	
30	C. di Cotignola.	id., n. 107.	16 id.	Negat.	Negat.	
31	C. di Faenza.	id., n. 108.	18 id.	Posit.	Posit.	
32	C. di Piacenza.	Istit. ant. Milano, n. 174.	18 id.	Negat.	Negat.	
33	C. di Riolo.	Istit. ant. Faenza, n. 109.	19 id.	Posit.	Posit.	
34	G. di Lugo.	id., n. 110.	19 id.	Negat.	Negat.	Forme granulari nelle cellule nervose del corno di Ammone.
35	C. di Coriano.	id., n. 111.	24 id.	Posit.	Posit.	
36	C. di Milano.	Istit. ant. Milano, n. 175.	24 id.	Negat.	Negat.	
37	C. di Milano.	id., n. 176.	26 id.	»	»	
38	C. di Recetto.	id., n. 177.	26 id.	»	»	
39	C. di Lonato.	id., n. 178.	28 id.	Posit.	Posit.	
40	C. di Balsamo.	id., n. 180.	30 id.	»	»	
41	C. di Sassari.	Istit. ant. Sassari.	30 id.	Negat.	Negat.	

Num. d'ordine	Specie e luogo di provenienza dell'animale sospetto	Istituto antirabbico dal quale vennero spediti i pezzi	Data dell'arrivo del materiale	Risultato della ricerca del parassita specifico	Diagnosi fatta nell'Istituto dal quale furono spediti i pezzi	*Osservazioni*
42	C. di Gessate.	Istit. ant. Milano, n. 181.	31 Dic. 1903	Posit.	Posit.	
43	C. di Falerone.	Istit. ant. Faenza. n. 1.	6 genn. 1904	Negat.	Negat.	
44	G. di Milano.	Istit. ant. Milano. n. 2.	5 id.	»	»	
45	C. di Faenza.	Istit. ant. Faenza. n. 2.	9 id.	Posit.	Posit.	
46	C. di Voghera.	Istit. ant. Milano, n. 3.	13 id.	»	»	
47	C. di Torre Beretti.	Spedito direttamente dall' Ufficiale sanitario.	14 id.	»	»	La diagnosi fu stabilita coll'esame a fresco del corno di Ammone.
48	C. di Caravaggio.	Istit. ant. Milano, n. 4.	14 id.	»	»	
49	C. di Faenza.	Istit. ant. Faenza, n. 3.	17 id.	»	»	
50	B. di Casteleone.	Istit. ant. Milano, n. 5.	19 id.	»	Negat.	Inoculati due conigli il 20 gennaio nella camera ant. dell'occhio; l'uno muore il 23 febbraio, l'altro sopravvive.
51	C. di Orzivecchi.	id., n. 6.	23 id.	Negat.	Posit.	Inoculati il 24 gennaio una cavia ed un coniglio, la cavia muore il 6 febbraio, il coniglio sopravvive.
52	C. di Pieve del Cairo.	id., n. 7.	24 id.	»	Negat.	
53	Id., id.	id., n. 8.	24 id.	»	»	
54	Id., id.	id., n. 9.	24 id.	»	»	
55	C. di Rimini.	Istit. ant. Faenza, n. 4.	28 id.	Posit.	Posit.	
56	C. di Calcinato.	Istit. ant. Milano, n. 10.	29 id.	Negat.	Negat.	
57	C. di Gatteo.	Istit. ant. Faenza, n. 5.	29 id.	»	»	
58	C. di Sizzano.	Istit. ant. Milano, n. 11.	1 febb.	»	»	
59	C. di Salò.	id., n. 12.	1 id.	Posit.	Posit.	
60	C. di Arona.	id., n. 13.	2 id.	Negat.	»	

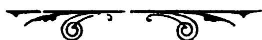
Num. d'ordine	Specie e luogo di provenienza dell'animale sospetto	Istituto antirabbico dal quale vennero spediti i pezzi	Data dell'arrivo del materiale	Risultato della ricerca del parassita specifico	Diagnosi fatta nell'Istituto dal quale furono spediti i pezzi	*Osservazioni*
61	C. di Cervia.	Istit. ant. Faenza, n. 6.	3 febb. 1904	Posit.	Posit.	
62	C. di Curiglia.	Istit. ant. Milano, n. 14.	4 id.	»	»	
63	C. di Brescia.	id., n. 15.	5 id.	»	»	
64	C. di Orzinuovi.	id., n. 17.	11 id.	»	»	
65	C. di Pesaro.	Istit. ant. Faenza, n. 7.	11 id.	»	»	
66	C. di Montemaggiore al Metauro.	id., n. 8.	11 id.	»	»	
67	C. di Pergola.	id., n. 9.	11 id.	Negat.	Negat.	
68	C. di Falerone.	id., n. 10.	13 id.	»	»	
69	C. di Faenza.	id., n. 11.	17 id.	Posit.	Posit.	
70	C. di Rivarolo.	Istit. ant. Milano, n. 18.	21 id.	Negat.	Negat.	
71	C. di Chiavenna.	id., 19.	21 id.	Posit.	Posit.	
72	C. di Orciano.	Istit. ant. Faenza, n. 12.	21 id.	»	»	
73	C. di Lodi.	Istit. ant. Milano, n. 20.	23 id.	Negat.	Negat.	
74	C. di Milano.	id., 21.	24 id.	»	»	
75	C. di S. Eufemia.	id., 22.	25 id.	Posit.	Posit.	
76	C. di Rimini.	Istit. ant. Faenza, n. 13.	29 id.	»	»	
77	C. di Treviglio.	Istit. ant. Milano, n. 24.	4 Marzo	»	»	
78	C. di Russi.	Istit. ant. Faenza, n. 15.	8 id.	Negat.	Negat.	
79	C. di Meina.	Istit. ant. Milano, n. 25.	8 id.	»	»	
80	C. di Sale Marasino.	id., n. 26.	13 id.	Posit.	Posit.	
81	C. di Faenza.	Istit. ant. Faenza, n. 16.	15 id.	»	»	
82	C. di Riolo.	id., n. 17.	17 id.	Negat.	Negat.	
83	C. di Sulzano.	Istit. ant. Milano, n. 27.	17 id.	Posit.	Posit.	
84	C. di Treviglio.	id., n. 28.	18 id.	»	»	
85	C. di Fara d'Adda.	id., n. 29.	18 id.	»	»	

Num. d'ordine	Specie e luogo di provenienza dell'animale sospetto	Istituto antirabbico dal quale vennero spediti i pezzi	Data dell'arrivo del materiale	Risultato della ricerca del parassita specifico	Diagnosi fatta nell'Istituto dal quale furono spediti i pezzi	*Osservazioni*
86	C. di Milano.	Istit. ant. Milano, n. 30.	22 Mar. 1901	Negat.	Negat.	
87	C. di Rimini.	Istit. ant. Faenza, n. 18.	25 id.	Posit.	Posit.	
88	C. di Montefalcino.	id., n. 19.	28 id.	Negat.	Negat.	
89	C. di Montecalvo in Foglia.	id., n. 20.	28 id.	Posit.	Posit.	
90	C. di Faenza.	id., n. 21.	28 id.	»	»	
91	C. di Romano di Lombardia.	Istit. ant. Milano, n. 31.	28 id.	»	»	
92	C. di Sulzano.	id., n. 32.	28 id.	Negat.	Negat.	
93	C. di Salò.	id., n. 33.	28 id.	Posit.	Posit.	
94	C. di Visano.	id., n. 34.	31 id.	»	»	
95	C. di Albino.	id., n. 35.	31 id.	»	»	
96	C. di Jesi.	Istit. ant. Faenza, n. 22.	31 id.	»	»	
97	C. Urbino.	id., n. 23.	2 Aprile	Negat.	Negat.	
98	C. di Rimini.	id., n. 24.	2 id.	»	»	
99	C. di Treviglio.	Istit. ant. Milano, n. 36.	3 id.	Posit.	Posit.	
100	C. di Lugo.	Istit. ant. Faenza, n. 25.	4 id.	»	»	
101	C. di Urbino.	id., n. 26.	4 id.	»	»	
102	C. di Treviglio.	Istit. ant. Milano, n. 37.	5 id.	Negat.	Negat.	
103	C. di Monteggio.	id., n. 39.	6 id.	Posit.	Posit.	
104	C. di Milano.	id., n. 40.	6 id.	»	»	
105	C. di Desenzano.	id., n. 38.	7 id.	»	»	
106	C. di Monza.	id., n. 41.	7 id.	Negat.	Negat.	
107	C. di Novi Ligure.	id., n. 42.	7 id.	Posit.	Posit.	
108	C. di Milano.	id., n. 43.	8 id.	»	»	
109	C. di Torno.	id., n. 44.	8 id.	»	»	
110	G. di Bollate.	id., n. 45.	10 id.	»	»	
111	C. di Uboldo.	id., n. 46.	11 id.	Negat.	Negat.	
112	C. di Meleti.	id., n. 48.	13 id.	»	»	
113	C. di Salo Marasino.	id., n. 50.	15 id.	Posit.	Posit.	

Num. d'ordine	Specie e luogo di provenienza dell'animale sospetto	Istituto antirabbico dal quale vennero spediti i pezzi	Data dell'arrivo del materiale	Risultato della ricerca del parassita specifico	Diagnosi fatta nell'Istituto dal quale furono spediti i pezzi	*Osservazioni*
114	C. di Bariano.	Istit., ant. Milano, n. 52.	17 Apr. 1904	Posit.	Posit.	
115	C. di Lonato.	id., n. 53.	17 id.	»	»	
116	C. di Milano.	id., n. 54.	19 id.	»	»	
117	G. di Carate.	id., n. 55.	22 id.	Negat.	Negat.	
118	C. d'Iseo.	id., n. 56.	29 id.	»	Posit.	Vengono inoculati due conigli il 30 aprile, l'uno muore il 17 maggio, l'altro sopravvive.
119	C. di S. Vigilio.	id., n. 57.	29 id.	Posit.	»	
120	C. d'Iseo.	id., n. 58.	1 Maggio	»	»	
121	C. di Besana Brianza	id., n. 59.	9 id.	Negat.	Negat.	
122	C. di Busnago.	id., n. 60.	9 id.	Posit.	Posit.	
123	C. di Monza.	id., n. 61.	10 id.	Negat.	Negat.	
124	C. di Ome.	id., n. 62.	11 id.	Posit.	Posit.	
125	C. di Cileverghe.	id., n. 63.	13 id.	»	»	
126	G. di Milano.	id., n. 64.	14 id.	Negat.	—	Forme granulari nelle cellule nervose del corno di Ammone. – Non venne fatta la prova biologica. - Le notizie anamnestiche escludono che il gatto fosse idrofobo.
127	C. di Chiuduno.	id., n. 65.	15 id.	Posit.	Posit.	
128	C. di Villa San Fiorano.	id., n. 66.	16 id.	»	»	
129	C. di Corte.	id., n. 67.	18 id.	Negat.	Negat.	
130	C. di Pisogne.	id., n. 68.	25 id.	»	»	
131	C. di Milano.	id., n. 69.	26 id.	»	»	Forme granulari nelle cellule nervose del corno di Ammone.
132	C. di Montorfano.	id., n. 70.	28 id.	Posit.	Posit.	
133	C. di Treviglio.	id., n. 71.	29 id.	Negat.	Negat.	
134	C. di Bresso.	id., n. 72.	29 id.	»	»	
135	C. di Travagliato.	id., n. 73.	1 Giugno	Posit.	Posit.	
136	C. di Sale Marasino.	id., n. 74.	2 id.	Negat.	Negat.	

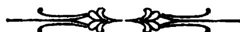
Num. d'ordine	Specie e luogo di provenienza dell'animale sospetto	Istituto antirabbico dal quale vennero spediti i pezzi	Data dell'arrivo del materiale	Risultato della ricerca del parassita specifico	Diagnosi fatta nell'Istituto dal quale furono spediti i pezzi	*Osservazioni*
137	C. di Treviglio.	Istit., ant. Milano, n. 75.	7 Giug. 1904	Posit.	Posit.	
138	C. di Gottolengo.	id., n. 78.	17 id.	»	—	Non venne fatta la prova biologica. - Il cane aveva morsicato tre persone.
139	C. di Cazzago San Martino.	id., n. 79.	17 id.	Negat.	Negat.	
140	C. di Verolanuova.	id., n. 80.	17 id.	»	—	Non venne fatta la prova biologica.
141	C. di Milano.	id., n. 83.	21 id.	»	—	id. id.
142	Cav. di Madone.	id., n. 84.	22 id.	»	Posit.	Due conigli inoculati nella camera ant. dell'occhio il 23 giugno, muoiono entrambi il 10 luglio.
143	C. di Morbegno.	id., n. 85.	22 id.	»	Negat.	
144	G. di Milano.	id., n. 86.	24 id.	»	»	
145	C. di Cremona.	id., n. 87.	24 id.	Posit.	Posit.	
146	C. di Pizzighettone.	id., n. 88.	25 id.	»	—	Non venne fatta la prova biologica: il cane aveva morsicato una persona.
147	C. di Senna Lodigiana.	id., n. 90.	29 id.	»	Posit.	
148	C. di Castenedolo.	id., n. 91.	5 Luglio	»	»	
149	C. di Gattico.	id., n. 92.	6 id.	Negat.	Negat.	
150	C. di Rodengo.	id., n. 93.	9 id.	Posit.	Posit.	
151	C. di Monza.	id., n. 94.	11 id.	Negat.	Negat.	
152	C. di Sesto S. Giovanni.	id., n. 97.	13 id.	»	»	
153	C. di Cortenova.	id., n. 98.	13 id.	»	»	
154	C. di Pizzighettone.	id., n. 101.	20 id.	»	»	
155	C. di Vercurago.	id., n. 103.	22 id.	Posit.	Posit.	
156	C. di Sesto S. Giovanni.	id., n. 105.	23 id.	»	»	
157	C. di Ello.	id., n. 106.	26 id.	»	»	
158	C. di Montichiari.	id., n. 108.	27 id.	Negat.	Negat.	
159	G. di Milano.	id., n. 110.	30 id.	»	»	
160	C. di Verolanuova.	id., n. 111.	6 Agosto	Posit.	Posit.	

Num. d'ordine	Specie e luogo di provenienza dell'animale sospetto	Istituto antirabbico dal quale vennero spediti i pezzi	Data dell'arrivo del materiale	Risultato della ricerca del parassita specifico	Diagnosi fatta nell'Istituto dal quale furono spediti i pezzi	*Osservazioni*
161	C. di Sesto S. Giovanni.	Istit. ant. Milano, n. 113.	10 Ag. 1904	Negat.	Negat.	
162	C. di Filago.	id., n. 114.	10 id.	Posit.	Posit.	
163	C. di Bereguardo.	id., n. 115.	14 id.	Negat.	Negat.	
164	C. di Seveso.	id., n. 116.	15 id.	Posit.	Posit.	
165	C. di Asso.	id., n. 118.	21 id.	»	»	
166	C. di Rovato.	id., n. 119.	24 id.	Negat.	Negat.	
167	C. di Milano.	id., n. 121.	26 id.	Posit.	Posit.	
168	C. di Milano.	id., n. 123.	3 Settembre	Negat.	Negat.	
169	C. di Villa San Fiorano.	id., n. 126.	7 id.	Posit.	Posit.	
170	C. di Milano.	id., n. 127.	8 id.	»	»	
171	C. di Gorgonzola.	id., n. 130.	13 id.	»	—	Non venne fatta la prova biologica.
172	C. di Rudiano.	id., n. 131.	17 id.	»	»	
173	C. di Desio.	id., n. 132.	17 id.	»	»	
174	C. di Cassiglio.	id., n. 133.	17 id.	Negat.	Negat.	
175	C. di Olginate.	id., n. 134.	17 id.	Posit.	Posit.	
176	C. di Seniga.	id., n. 136.	19 id.	»	»	
177	C. di Rocchetta.	id., n. 139.	27 id.	»	»	



BIBLIOGRAFIA

1. A. Negri, Contributo allo studio dell'eziologia della rabbia. *Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia.* 1903.
2. A. Negri, Sull'eziologia della rabbia. La diagnosi della rabbia in base ai nuovi reperti. *Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia.* 1903.
3. A. Negri, Sull'eziologia della rabbia. La dimostrazione del parassita specifico nell'infezione rabica degli uccelli. *Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia*, 1904.
4. G. Daddi, Sull'eziologia dell'idrofobia. *Rivista critica di Clinica Medica.* Anno IV, n. 22, 1903.
5. G. Daddi, Ricerche sulla rabbia. *Rivista critica di Clinica Medica.* Anno V, n. 21 e 22, 1904.
6. G. Volpino, Sulla diagnosi istologica della rabbia. *Rivista d'Igiene e Sanità pubbl.* Anno XIV, 1903.
7. L. D'Amato. I corpi di Negri in rapporto all'eziologia ed alla diagnosi della rabbia. *La Riforma Medica.* Anno XX, n. 23, 1904.
8. L. Luzzani e A. Macchi, Sulla diagnosi della rabbia. Nota preventiva. *Gazzetta Medica Italiana.* n. 25, Anno LV. 1904.
9. D. Pace, Sopra alcune speciali formazioni eosinofile, simulanti i corpi di Negri, nelle cellule nervose dei gangli cerebro-spinali dell'uomo idrofobo. *La Rif. Med.*, n. 25, Anno XX, 1904.
10. Dominici, Sul valore della diagnosi istologica nella rabbia. *Policlinico*, Sezione pratica, n. 29, 1904.



ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 35.

Istituto Anatomico di Torino (diretto dal prof. R. Fusari)

Dottor **Alfonso BOVERO** *(Settore-capo e docente)*

GHIANDOLE SEBACEE LIBERE

(Nota di morfologia comparata)

In un lavoro pubblicato [nel 1902 sulla Morfologia del muscolo cutaneo-mucoso del labbro, riferendomi incidentalmente alla occorrenza eventuale di ghiandole sebacee libere nella zona di transizione delle labbra ed in certe regioni determinate della mucosa geniana nella nostra specie e confermando i reperti di altri AA., avvertivo come sarebbe stato interessante per delucidare il significato filogenetico delle dette ghiandole uno studio accurato in cui si tenesse il debito conto dei reperti anatomo-comparativi. In verità per quanto, in modo precipuo negli ultimi anni, abbondino i lavori su questo argomento per parte di anatomici [Kölliker (1862); Wertheimer (1883); Giacomini (1884); A. Stieda (1899); Nicola e Ricca-Barberis, Liepmann, Oppel (1900); Krakow (1901); L. Stieda (1902); Sperino (1903)], ma principalmente per opera di dermatologi e di stomatologi [(Fordyce (1896); Montgomery ed Hay (1897-99); Audry, Delbanco, Respighi (1899); Riehl, Bettmann, Heuss, Suchannek, Lublinski, Calderone (1900); Rozieres, Zander (1901); Colombini (1902); Dependorf (1903)], non mi risulta che il confronto del reperto occasionale più o meno frequente di ghiandole sebacee libere in una mucosa come quella della guancia od in una zona di passaggio come il labbro con quanto può riscontrarsi nelle regioni corrispondenti di altri Mammiferi sia stato fatto con criteri rigorosamente sistematici.

Gli AA. si limitarono invece dapprima a ricercare quali fossero le presunte alterazioni anatomo-patologiche causali o concomitanti alle dette ghiandole sebacee: poi, confermata la loro esistenza come entità morfologiche a sè, indipendenti da lesioni od altro, se ne ricercò la loro struttura minuta, l'epoca della loro comparsa e la loro frequenza. In tal modo il questionario posto primieramente da Audry sullo sviluppo onto- e filogenetico delle ghiandole sebacee libere della guancia e del labbro è rimasto finora in gran parte senza risposta.

Le scarsissime nozioni anatomo-comparative che noi possediamo finora sono più che altro negative: infatti solo il Calderone afferma di aver inutilmente ricercato sulla mucosa della guancia degli Ovini, Equini, Bovini, Suini, del cane e del gatto delle ghiandole sebacee o qualche cosa che vi corrispondesse: e Zander si limita a ricordare, seguendo Leydig ed Oppel, che alcuni Mammiferi, preferibilmente Roditori, posseggono nella regione della guancia corrispondente a quella in cui nella nostra specie si riscontrano le gh. sebacee libere una parziale pilificazione, senza dare tuttavia a questo fatto alcuna importanza morfologica. Alcuni pochi AA. poi sono anche più succinti, poichè si limitano ad affermare che sarebbe interessante tale studio negli animali (Audry, Heuss, Sperino). Per la comparazione è degno di nota che le ghiandole sebacee libere vennero descritte non solo nella razza bianca, ma sì pure nella razza negra: così Giacomini (1884) ne trovò nel rivestimento del margine libero del labbro superiore di una negra di 25 anni (Oss. III); Fordyce (1896) e Sperino (1903) le constatarono, però solo con indagini macroscopiche, nelle labbra e nelle guancie rispettivamente in negri dell'America del Nord ed in Sudanesi.

Lo studio delle ghiandole sebacee libere del labbro e della guancia ha tratto con sè quello delle ghiandole stesse anche in altre regioni. Così Zander (1901) accenna alla loro occorrenza sul palato molle, in corrispondenza degli archi palatini anteriori: Zuckerkandl (1898) e L. Stieda (1902) (questo A. attenendosi a ricerche di Krakow) ne ricordano l'esistenza in rapporto del distretto di transizione fra la mucosa nasale e la pelle esterna. Similmente ancora, secondo le as-

serzioni di Lebram e L. Stieda (1902) dette ghiandole occorrerebbero all'areola ed al capezzolo della mammella nel sesso femminile, mancando invece nelle parti corrispondenti del sesso maschile, ove pure esisterebbero secondo altri AA. [Eisler (1893), Brösike (1895)].

Nei genitali femminili esterni le ghiandole sebacee libere, conosciute già da molto tempo [Wendt (1833), Burckhardt (1835) Hyrtl; Gerlach (1848), Kölliker (1850), Martin e Leger (1862), Frey (1875), Hartmann (1881), Wertheimer (1882),Brösike (1892) Eisler (1893), nelle due faccie delle ninfe, vennero prese in esame e descritte recentemente da Rauber, Audry, Nagel (1896), Schultze (1898), Saalfeld-Waldeyer (1899), Ruge, Rozieres (1901), L. Stieda-Lebram (1902-03), in guisa che si può ben affermare che, per quanto incostanti, pure esse possono occorrere sia al glande ed al prepuzio del clitoride, come eziandio nelle piccole labbra, precipuamente alla loro faccia mediale. Tuttavia anche per queste, come per quelle dell'apertura nasale e della mammella, difettano completamente le conoscenze anatomo-comparative.

Meno scarse sono invece le nozioni che noi possediamo intorno al modo di comportarsi degli apparati ghiandolari in generale, e quindi anche delle ghiandole sebacee, in rapporto della regione anale e della estremità libera del pene nella serie dei Mammiferi. Per ciò che si riferisce all'ano, nella specie nostra occorrono pure gh. sebacee indipendenti da follicoli pelosi, come risulta dai cenni di Kölliker (1862), Giacomini (1884: nella razza negra), Romiti e dalle ricerche di Braun (1901) condotte sotto la guida ed il controllo di L. Stieda.

La esistenza o meno delle formazioni che ci occupano in rapporto del glande del pene e del foglietto interno del prepuzio nell'uomo ha dato luogo ad una interessante e lunga controversia: oggidì, mentre è dimostrata per le ricerche di Sprunck (1897) eseguite ancora sotto la guida di Stieda, e per quelle di Saalfeld, Tandler e Dömeny, Müller, la non corrispondenza con le cosidette *glandulae Tysonianae* e la loro mancanza alla *corona glandis*, si conosce invece che, sia sulla faccia interna del prepuzio, preferibilmente in vici-

nanza del punto ove avviene la continuazione col foglietto esterno, come pure sulla superficie del glande del pene possono occorrere in singoli individui delle ghiandole sebacee prive di peli, come risulta dalle osservazioni di Schweigger-Seydel (1866), Graff (1879), Kölliker (1889-1897), Löwy (1898), Saalfeld e Waldeyer, Tandler e Dömeny (1898-99), Testut, Stieda (1902), Müller ed Eberth (1900, 1902, 1904): affatto recentemente poi Delbanco (1904) afferma che le ghiandole sebacee libere, specie nei soggetti con irritazione della pelle del glande e del prepuzio, non mancano mai nel foglietto interno del prepuzio, particolarmente nella regione del frenulo e della sua parte anteriore, mentre esse non sono costanti, ma possono occorrere in grande numero (fino a 100) sul glande stesso ed al suo collo.

Relativamente ai Mammiferi, se pure non abbiamo quasi lavori speciali esclusivamente indirizzati allo studio delle ghiandole sebacee libere dell'ano e dell'estremità libera del pene all'infuori di quello di Müller (1902), condotto sotto la guida di Eberth, tuttavia si possono riscontrare nozioni interessanti nei lavori di Graff (1879), Oudemans (1892), Disselhorst (1897), Stutzmann (1898), Tandler e Dönemy (1899), Rauther (1903), in gran parte riassunte ancora recentemente nella classica monografia di Disselhorst (1904) nel trattato di Oppel.

Appunto per la mancanza di uno studio comparato complessivo delle ghiandole sebacee libere ritenute indipendenti da follicoli pelosi nelle serie dei varii ordini di Mammiferi, io mi sono proposto già da parecchio tempo di prendere in esame la loro occorrenza, puramente occasionale ovvero costante a seconda delle diverse regioni, nei due sessi e nelle varie età della specie nostra, comparandola con quanto si riscontra rispettivamente per le singole regioni, sia come carattere eventuale o come particolarità normale, nelle varie specie dei differenti ordini di Mammiferi.

Il tema, al cui svolgimento mi sono associato il collega ed amico dottor B. Nicola, è troppo vasto, il materiale ed il tempo ancor troppo scarso perchè già possiamo fin d'ora ritenere esaurito il nostro compito e dare una risposta definitiva alle que-

stioni tutte che ci siamo poste innanzi: io ho creduto tuttavia di potere di già accennare alle ragioni principali che mi hanno consigliato questo studio, come pure enunciare alcune delle conclusioni generali emergenti dalle ricerche intraprese, avvertendo però che le considerazioni ora esposte e le induzioni sono esclusivamente personali. Per queste ricerche è necessario l'esame macroscopico, ma più specialmente l'indagine microscopica, su sezioni seriali, di tutte le differenti regioni precedentemente enumerate del nostro corpo, nelle quali vennero finora descritte delle ghiandole sebacee affatto indipendenti da peli; importa pure d'estendere le ricerche sull'uomo nel massimo numero di soggetti possibile, in tutte le età e nei due sessi, come in razze diverse, e prendere in esame pure le corrispondenti regioni dei Mammiferi dei differenti ordini. A questo scopo riescono molto utili le serie numerosissime di preparati già precedentemente allestite da me e dal collega Dottor Nicola per altri studi rispettivamente sul labbro, sulle guancie e sulla mammella, come eziandio le sezioni del prof. Giacomini delle labbra, vestibolo delle narici, ano, ecc., della razza negra.

Nel lavoro completo che verrà pubblicato più tardi sarà nettamente specificata la parte che nella ricerca delle singole regioni spetta più precisamente a ciascuno di noi. Io intendo di tralasciare ora, negli stretti limiti di una comunicazione preliminare, la descrizione minuta dei singoli reperti, rimandando al lavoro completo quanto si riferisce alla sede precisa ed al numero delle ghiandole in discorso nelle varie regioni, al loro grado di frequenza ovvero alla loro costanza, ai loro caratteri macro- e microscopici, all'epoca della loro comparsa, come al modo come questa avviene, tanto più che per l'uomo dobbiamo limitarci essenzialmente a confermare in complesso o nelle particolarità più salienti, salvo poche eccezioni, i dati dei precedenti ricercatori e che per gli altri Mammiferi le ricerche nostre non sono per anco ultimate. Mi restringo quindi ad esporre alcune considerazioni complessive che scaturiscono logicamente dall'indirizzo che io ho voluto dare a questo studio, come dalle prime sue risultanze.

Per ciò che si riferisce al labbro, oltre la eventuale presenza di ghiandole sebacee libere nella zona di transizione a vario grado di sviluppo, anche nei bambini e più frequente nelle razze inferiori della specie nostra (negri), io ho verificato che la zona di transizione fra cute e mucosa va via via diminuendo di ampiezza quanto più ci allontaniamo dall'uomo verso gli altri Mammiferi ed in modo speciale dall'uomo verso i Primati inferiori. Il passaggio fra cute e mucosa, ciò che risulta anche da un mio precedente studio, va via via facendosi più brusco discendendo nella scala zoologica, mediante una invasione della regione occupata nell'uomo dalla zona di passaggio per parte della cute con tutte le formazioni annesse (follicoli pelosi, ghiandole): a questa legge si possono trovare però eccezioni, le quali per altro in gran parte hanno un valore discutibile: così ad esempio il comportamento della zona di transizione nel labbro inferiore in rapporto della sporgenza dei canini superiori (Carnivori), o la conformazione speciale del labbro superiore alla parte media (Roditori, Carnivori, Chirotteri) fanno sì che la zona di passaggio appare in questi punti relativamente ed assolutamente più ampia, sia paragonata a quella delle regioni vicine delle labbra dello stesso individuo, sia complessivamente a quella delle labbra nella specie nostra: ciò però devesi quasi certamente ad adattamenti secondari che non infirmano la regola generale. Nella specie nostra stessa noi potremmo apparentemente riscontrare un comportamento inverso a quello da me affermato: e cioè nelle razze umane inferiori (negri), o per lo meno in talune di esse a labbra con margine libero extroflesso, l'ampiezza della zona di passaggio si presenta ad un esame macroscopico assolutamente e relativamente maggiore che nelle così dette razze superiori; data cioè che la riduzione dell'ampiezza della zona di passaggio sia un carattere gerarchicamente regressivo, questo invece nella serie delle razze umane progredirebbe in senso inverso alla gerarchia precisamente come io ho dimostrato per il muscolo cutaneo-mucoso del labbro. Tale asserzione vale però solo in quanto si considerano esclusivamente i caratteri macroscopici, poichè dal punto di vista della minuta struttura la presenza del pigmento cutaneo estendentesi

per tutta la zona di transizione (C. Giacomini, Neustätter, io stesso), come pure la frequenza relativamente più grande che nelle razze bianche di ghiandole sebacee libere, quali io posso recisamente affermare, servono a dimostrare che la eccezione alla regola sopraenunciata è con ogni probabilità, anche per le razze umane inferiori, solo apparente. Ad ogni modo, salvo le reali eccezioni eventuali o gli adattamenti secondari, sta il fatto che generalmente i follicoli pelosi e le relative ghiandole sebacee si portano nei Mammiferi inferiori all'uomo, a cominciare dalle stesse Scimmie antropomorfe, e nelle due labbra, certamente assai più vicine alla mucosa propriamente detta che non nella specie nostra.

Relativamente alla guancia è molto ovvio constatare, come già Meckel, Leydig, Krause, Oppel, Zander, ecc., che in molte specie di vari ordini, specialmente fra i Roditori, alla commessura boccale, o per lo meno nella regione che vi corrisponde nella nostra specie, la cute con le formazioni ghiandolari e cornee si introflette per rispetto alla faccia vestibolare della guancia a costituire una zona più o meno ampia, ma corrispondente sempre esattamente alla sede di elezione delle ghiandole sebacee libere eventualmente occorrenti nella guancia dell'uomo. Lasciamo per ora da parte la diversità dei caratteri di tali introflessioni geniane della cute rappresentanti un carattere normale in molti Mammiferi; esse, come vedremo diffusamente nel lavoro completo, possono presentarsi dalla forma di una semplice invasione della mucosa geniana per parte del pigmento della cute senza traccia apparente di peli a quella di una abbondante produzione di peli fitti e più o meno lunghi e rigidi, con annesse ghiandole sebacee più o meno voluminose: è quindi logico indurre che le ghiandole sebacee così dette indipendenti da peli (*uneigentliche Talgdrüsen* di Unna, *freie Talgdrüsen* di Stieda e Kölliker) della guancia nell'uomo, qualunque sia l'epoca od il meccanismo del loro sviluppo, non rappresentino altro che una delle più chiare e manifeste prove dell'evoluzione filogenetica per la quale le ghiandole sebacee così dette libere delle guancie e del labbro umano siano semplicemente un ricordo delle formazioni cutanee più o meno pronunciate e sviluppate nei

singoli annessi (zone pigmentate, peli, ghiandole, speciali creste papillari o cornee, ecc.) di taluni Mammiferi. Nè a questo proposito mi pare privo di valore, accanto alla maggior frequenza delle dette ghiandole sebacee libere in dette regioni del negro, il reperto di Sperino in un certo numero di Sudanesi adulti di speciali creste o rilevatezze e di chiazze oscure pigmentate e rilevate nella mucosa geniana.

La dimostrazione dell'ipotesi sopra espressa è data, per le guancie e per il labbro, anche dall'esame microscopico dal quale risulta appunto come nelle formazioni cutanee geniane dei Mammiferi si possono trovare tutti i gradi di sviluppo fino alla completa loro scomparsa, precisamente come si verifica in condizioni normali nella specie nostra. A questo proposito basterà richiamare ancora un fatto assai importante c cioè che non costantemente le ghiandole sebacee occorrenti nella zona di passaggio del labbro e nella mucosa della guancia, sono *assolutamente* prive di peli, ma abbastanza spesso, come ricordano Kölliker, Audry, Rozieres ed altri, questi esistono sotto forma affatto rudimentale: ma anche se alle formazioni descritte dai detti AA. non si vuole dare il valore di peluzzi rudimentali (Delbanco, Heuss, Stieda, ecc.), questo non si può certamente negare alle formazioni descritte da Dependorf come annesse alle ghiandole sebacee geniane in un bambino di 23 giorni di vita (fig. 22, Tav. I), in un'età cioè nella quale secondo la maggioranza degli osservatori le ghiandole sebacee libere non si sarebbero ancora abitualmente sviluppate. Così ancora è interessante ricordare, come probante in modo perentorio, il fatto che nel labbro superiore di un uomo di 84 anni, in tutta vicinanza del limite vestibolare della zona di transizione, in una serie di preparati da me allestiti fino dal 1900, noi siamo riusciti a verificare l'esistenza di ghiandole sebacee con i rispettivi follicoli e peli perfettamente sviluppati, appunto in una regione e ad un livello ove questa disposizione è affatto normale in molti Mammiferi.

Anche per le altre regioni del corpo ove, nella nostra specie occorrono come carattere eventuale oppure costante le cosidette ghiandole sebacee libere, il paragone anatomo-compa-

rativo è istruttivo assai. Per il vestibolo delle narici e più precisamente per la zona di passaggio fra la cute e la mucosa nasale si può asserire che la presenza delle dette ghiandole, gia ricordate da Zuckerkandl e Stieda, è affatto costante nella specie nostra.

Analogamente, nell'areola e nel capezzolo della mammella femminile tali formazioni rappresentano un reperto normale: invece nell'areola e nel capezzolo del maschio adulto, esaminati in sezioni seriali, la loro presenza appare incostante, trovandosi per lo più ghiandole sebacee fornite di peli più o meno rudimentali. Anche questa differenza nelle mammelle dei due sessi è a parer mio degna di nota, in quanto da una parte dimostra che la mancanza di connessione fra peli e ghiandole sebacee può essere effetto di un adattamento secondario, dall'altra, che le due modalità differenti di una stessa formazione rappresentanti due anelli distanti di una medesima catena si possono riscontrare come carattere specificatamente normale nelle medesime regioni di individui della stessa specie, ma semplicemente di sesso diverso. La ricerca anatomo-comparativa conferma ancora una volta ciò che abbiamo accennato per il labbro e per la guancia: cioè, accanto a Mammiferi in cui l'occorrenza di ghiandole sebacee libere nell'areola e nel capezzolo mammario segue ad un dipresso il comportamento della specie nostra (Primati), noi ne abbiamo altri in cui esse nelle medesime regioni si trovano solo ed esclusivamente come annessi di peli più o meno sviluppati o rudimentali: ciò naturalmente si riferisce solo a quei Mammiferi in cui il capezzolo e l'areola hanno un meccanismo di sviluppo ed un valore morfologico identico a quello delle stesse regioni nell'uomo.

La questione si complica di più esaminando l'apertura caudale del tubo digerente e gli sbocchi dell'apparato urogenitale nei due sessi, senza però che la regola fondamentale da me enunciata per la guancia e le labbra debba esserne per ora infirmata. Anche per le differenti parti (ano, piccole labbra, prepuzio e glande del clitoride e del pene) io credo che le zone di transizione fra cute e mucosa vadano via via restringendo la loro ampiezza allontanandoci dall'uomo agli altri Mammiferi: qui pure il passaggio dalla cute alla

mucosa si va via facendo più netto con invasione delle zone stesse da parte della cute con tutte le sue formazioni.

Nella regione anale propriamente detta osservo che nell'uomo, specialmente nell'adulto, le ghiandole sebacee, scarse in numero e relativamente rudimentali, sono quasi costanti, per lo meno occorrono nella zona di passaggio nella grande maggioranza degli individui dei due sessi finora esaminati: anche nella parte della cute immediatamente vicina all'orifizio anale si riscontrano nei due sessi due gradi affatto diversi nello sviluppo delle ghiandole sebacee e dei follicoli pelosi (peli lunghi e rigidi nel maschio, rudimentali o mancanti nella femmina): a questa disposizione si può ugualmente riferire ciò che, a proposito di un analogo comportamento, abbiamo accennato per l'areola mammaria e per il capezzolo.

Nelle piccole labbra, mentre sono quasi costanti le ghiandole sebacee più o meno sviluppate sulla faccia laterale, mancano invece nella maggioranza dei casi e, quando esistono, sono scarse di numero e rudimentali, sulla faccia mediale e nel prepuzio del clitoride: non posso per ora pronunciarmi sulla loro eventuale presenza nel glande del clitoride. Accanto alla diversa frequenza delle dette ghiandole sulle due faccie delle ninfe vi ha pure un diverso comportamento relativo alla comparsa occasionale di peli annessi alle stesse: mentre possediamo una sola osservazione di Henle (1844), il quale avrebbe osservato appunto macro- e microscopicamente in un caso la presenza di peli brevi ed assai fini anche sulla faccia mediale del piccolo labbro, non mi pare invece eccessivamente raro trovare sulla faccia laterale dello stesso, annesse alle ghiandole sebacee delle formazioni ricordanti precisamente quelle ritenute (Kölliker, Audry) come peli rudimentali annessi alle ghiandole sebacee della mucosa geniana e della zona di transizione del labbro: il reperto di fini peluzzi sulla faccia laterale visibili ad occhio nudo è in realtà in alcuni casi affatto fuori di dubbio. Questa disposizione invece si fa assai più evidente e costante, con presenza di tutti gli annessi della cute sulla faccia laterale delle ninfe in molti dei Mammiferi inferiori in cui vi hanno appunto formazioni corrispondenti alle piccole labbra della specie nostra.

Anche ho osservato l'occorrenza di ghiandole sebacee sul foglietto interno del prepuzio maschile, più specialmente frequenti e numerose in prossimità dell'orifizio prepuziale e non solo nell'adulto, ma anche in individui giovani, non per anco puberi, come pure l'esistenza, veramente eccezionale, delle ghiandole stesse nel glande, ma solo in vicinanza dell'apice: è probabile perciò che le ricerche tutt'ora in corso confermeranno sempre più i dati di Kölliker e di Delbanco. Per il valore morfologico di dette formazioni è da ricordare come Lang citi come fatto eccezionalissimo la presenza di un comedone al glande ed un altro caso in cui la pelle del pene era fornita di fitti peluzzi fino all'orifizio prepuziale, reperto questo non infrequente nelle serie di Mammìferi.

Le ghiandole sebacee libere esistenti in corrispondenza agli sbocchi dei canali intestinale ed uro-genitale nei due sessi della specie nostra, indipendentemente dalle possibili differenze di razze sulle quali non possiamo ancora nulla asserire di speciale, siano esse costanti come alla mucosa anale o presenti abbastanza di rado come al foglietto interno del prepuzio del pene, trovano sempre un esatto riscontro nelle serie dei Mammiferi: in questi le ghiandole sebacee compaiono come caratteri normali sempre più robustamente sviluppate che nella specie nostra, talvolta come organi tanto differenziati e sviluppati da diventare anche extraparietali, invadendo pure le regioni circonvicine, quindi con rapporti topografici complessi, in numero costante per ciascuna specie, con funzione spesso oscura, ma indipendenti affatto da peli (ghiandole anali e prepuziali dei Monotremi, Marsupiali, Roditori, Insettivori, Chirotteri): oppure come formazioni meno pronunciate, ridotte relativamente alle precedenti, connesse o non con follicoli pelosi (ghiandole prepuziali del cane, del cavallo, ecc.). A questo riguardo giova ricordare come Rauther, parlando delle grosse ghiandole sebacee occorrenti all'orifizio prepuziale in parecchi Chirotteri (Plecotus, Vesperugo, Hipposideros) ed appartenenti a peli ricoprenti la punta del pene, dica appunto che è da pensarsi da esse siano derivate le gh. prepuziali degli altri Mammiferi (Murinae etc.). E come estremo limite della serie si potranno pure ricordare le formazioni

cornee a spina, a diverso sviluppo, dell'apice del pene nell'*Ornythorhyncus paradoxus* (G. St. Hilaire), nel *Phascolarctus cinereus* (A. Young) e cioè negli ordini inferiori delle serie dei Mammiferi.

La comparabilità delle ghiandole sebacee del prepuzio e dell'ano, la loro successione si può dire scalare nella serie dei Mammiferi risultano già in modo chiaro dagli studi antecedenti, particolarmente da quelli di Oudemans, Stutzmann, v. d. Broeck, Rauther, Müller e Disselhorst; a convincere dell'esattezza di tale osservazione, oltre alle nostre ricerche tuttora scarse, può essere sufficiente un rapido sguardo alla recente monografia di quest'ultimo A.

Concludendo quindi io credo di poter fin d'ora asserire che le ghiandole sebacee cosidette libere, costanti ed incostanti a seconda delle differenti regioni, occorrenti nell'uomo trovano un esatta corrispondenza con formazioni costanti e più sviluppate nella serie dei Mammiferi. Queste ultime, salvo eccezioni che studi ulteriori potessero dimostrare e spiegare, possono essere rappresentate da ghiandole sebacee annesse a follicoli pelosi oppure indipendenti dagli stessi: nell'ultimo caso la differenziazione della ghiandola a costituire alcuni organi speciali può in alcune regioni determinate (ano, apice del pene, apertura della vagina) assumere un grado di sviluppo veramente eccezionale.

La corrispondenza delle ghiandole sebacee indipendenti da peli esistenti in varie regioni del nostro corpo con ghiandole sebacee fornite di peli in regioni analoghe dei Mammiferi, la comparsa dei peli rudimentali od a completo sviluppo assieme a ghiandole sebacee in regioni del nostro corpo, abitualmente prive di peli, ma volta a volta fornite di gh. sebacee libere, giustificano l'asserzione di Bonnet, il quale nella discussione con Stieda e Kölliker sulle *glandulae Tysonianae* ricordava appunto come l'esistenza di ghiandole sebacee embriologicamente sia legata sempre allo sviluppo dei peli. Se una chiara colleganza fra pelo e ghiandola sebacea (ad es. del prepuzio, della guancia, del labbro) non sempre si può dimostrare nello sviluppo ontogenetico, questa invece secondo il mio parere può dimostrarsi sempre con lo sviluppo

filogenetico, a cui per altro soccorre ugualmente in casi speciali eccezionali quello ontogenetico.

Naturalmente il concetto odierno di ghiandole sebacee indipendenti da peli (ghiandole sebacee improprie di Unna, ghiandole sebacee libere di Kölliker e Stieda) andrebbe quindi modificato in quanto io ammetto che filogeneticamente tali ghiandole siano sempre connesse con la formazione del pelo, il quale nelle serie dei Mammiferi per le stesse ghiandole può presentarsi nei più diversi gradi di sviluppo. Nei casi in cui in determinate regioni di certi ordini (Marsupiali, Roditori, Chirotteri, etc.) compaiono formazioni ghiandolari sebacee potentemente sviluppate ed indipendenti da peli, a difetto di nozioni sufficienti sullo sviluppo ontogenetico di dette formazioni, noi non abbiamo che da ricordare lo sviluppo generalmente inverso del pelo e della relativa ghiandola sebacea. Per contro la rudimentalità eccezionale di questi in talune regioni del nostro corpo contemporanea all'assenza di un follicolo peloso ben sviluppato si può benissimo, considerate le regioni in cui dette ghiandole compaiono e cioè zone di passaggio e mucose, spiegare come un puro adattamento secondario.

LETTERATURA CONSULTATA

Audry, *Monatsh. f. prakt. Dermatologie*. Bd. XXIX, 1899, N. 3 u. 11.
Id., *Journal des maladies cutanées et syphilit.* 1899.
Bergonzini, *Rassegna di scienze mediche*. A. I. f. I. 1886.
Bettmann, VII. Versammlg. d. Vereins süddeutsch. Laryngol. zu Heidelberg. 4 Juni 1900.
Bonnet, Grundriss d. Entwicklungsgesch. d. Haussäugethiere. S. 97. Berlin 1891.
Id., Verhandlgn. d. anatom. Gesellsch. XI. Versammlg. in Gent. 1897, S. 7.
Id. Ellenberger's Histologie d. Haussäugethiere. S. 425, Berlin 1887.
Bovero, Memorie d. R. Accademia d. Scienze. Estr. Torino 1902, p. 53.
Braun, Inaugural-Dissertation. Königsberg 1901.
Broeck v. d. Amsterdam 1903.
Calderone, *Giornale ital. d. malattie veneree e d. pelle*, 1901, fasc. 5.
Colombini, *Monatsh. f. prakt. Dermatologie*. Bd. XXXIV, 1902.
Delbanco, Biolog. Abtheil. d. ärztl. Vereins zu Hamburg (offic. Protok.). Sitzg. 25 Okt. 1898, 28 Febr. u. 20 Juli 1899, in *Münch. medicin. Wochenschr.* 1898. N. 47; 1899, N. 14 u. 33.
Id., *Monatsh. f. prakt. Dermatologie*. Bd. XXIX, 1899, N. 3 u. 8. - Bd. XXXVIII. 1904, N. 11.
Id., Verhandlgn. d. anatom. Gesellsch XVIII. Versammlg. in Jena 1904. S. 175-176.
Dependorf, *Oesterr.-ungar. Vierteljahrsschr. f. Zahnheilk.* 1903.
Disselhorst, *Archiv f. wissensch. u. prakt. Thierheilk.* Bd. XXIII, 1897. H. 4-5. Inaugural-Dissertation.
Id., Wiesbaden 1897.
Id., Oppel's Lehrb. di vergl. Anatomie d. Wirbelthiere. Thl. IV. 1904.
Eberth, Verein d. Aerzte in Halle. Bericht d. Sitzg. 6 Dec. 1900.
Id., *Münch. medicin. Wochenschr.* 1901, S. 316 u. 359; Disk. Disselhorst, Fränkel, Röhrig.
Id., Bardeleben's Handb. di Anatomie 1904. Bd. VII, Th. II, Abs. 2. S. 236-238.
Fordyce, *Journal of cutan. and genito-urin. Disease*. 1896, Nov.
Giacomini, *Giornale d. R. Accademia di Medicina*, Torino 1884. (Mem. III. Anat. di Negro).
Graff, Vorträge f. Thierärzte. II. Ser. 2. Hft. 1879.

Henle, *Canstatt's Jahresber. üb. d. Fortschr. in d. Heilkunde*, 1844, S. 34.
Heuss, *Monatsh. f. prakt. Dermatologie*. Bd. XXXI, 1900, N. 11.
Klein, Sitz.-Ber. d. math.-naturw. Classe d. k. k. Akademie. Wien. Bd. LVIII, 1868, Abth. I.
Kölliker, Mikrosk. Anatomie. Bd. II. S. 185. Leipzig 1850.
Id., *Zeitschr. f. wissensch. Zoologie*. Bd. XI, 1862, S. 341.
Id., Handbuch d. Gewebelehre. 6. Aufl. Bd. I. Leipzig 1889.
Id., Verhandlgn. d. anatom. Gesellsch. XI. Versammlg. in Gent 1897, S. 7.
Krakow, Inaugural-Dissert. Königsberg 1901.
Lebram, *Zeitschr. f. Morphologie u. Anthropol.* Bd. VI, 1903.
Leydig, Lehrbuch d. Histologie d. Menschen, Frankfurt 1857.
Id., *Zeitschr. f. wissensch. Zoologie* 1850.
Liepmann, Inaugural-Dissert. Königsberg 1900.
Löwy, *Archiv f. mikrosk. Anatomie*. Bd. XXXVII, 1891, S. 159 - Bd. LIII, 1898, S. 403.
Lublinski, *Deutsche medicin. Wochenschr.* 1900, N. 52.
Montgomery and Hay, Assoc. of. the University of California. 5 October 1897.
Id., Assoc. of the American Anatom. New York. 28 Dec. 1897.
Id., *Dermatol. Zeitschrift*. Bd. VI, 1899, H. 6.
Müller C., Inaugural-Dissert. Halle 1902.
Nagel W., Bardeleben's Handb. d. Anatomie. Bd. VII, Thl. II, Abth. 1. Jena 1897.
Neustätter, *Jenaische Zeitschr. f. Naturwissensch.* Bd. XXIX, 1895.
Nicola, *Archivio italiano di anatomia e embriol.* Vol. III, 1904.
Id. e Ricca-Barberis, *Giornale d. R. Accademia di Medicina*. Torino 1900. fasc. 7.
Oppel, Lehrbuch d. vergleich. mikrosk. Anatomie. Theil III, S. 44, 739-740.
Id., Verdauungs-Apparat. Ergebnisse d. Anatomie. Bd. IX, 1900 - Bd. X, 1901.
Oudemans. Harlem 1892.
Rauther, *Jenaische Zeitschr. f. Naturwissensch.* Bd. XXXVII, 1903.
Id., *Anatomischer Anzeiger*. Bd. XXIII, 1903.
Respighi, *Giornale italiano d. malattie veneree e d. pelle*, 1899, fasc. 4.
Riehl, Medicin. Gesellsch. in Leipzig. Sitz. 18 Dec. 1900 (off. Protoc.).
Id., *Münch. medicin. Wochenschr.* 1901.
Romiti, Trattato di anatomia dell'uomo. Vol. II, p. 5. splancnologia.
Rozières, Thèse de Toulon 1901.
Ruge C., *Zeitschr. f. Geburtshülfe u. Gynäkologie*. Bd. LI, Hft. 2, S. 300.

Saalfeld, *Arch. f. mikrosk. Anatomie.* Bd. LIII, 1898, S. 212-218.
Schultze W., Inaugural-Dissert. Berlin 1898.
Schweigger-Seydel, *Virchow's Archiv*, Bd. XXXVII, 1866.
Sperino G., Torino 1903.
Id., *Atti d. Società romana di antropologia* 1904.
Sprunck, Inaugural-Dissert. Königsberg 1897.
Stieda A., Anatomische Hefte XLI, 1899. S. 90-91.
Stieda L., Verhandlgn. d. anatom. Gesellsch. XI Versammlg. in Gent 1897 (Diskussion Kölliker-Bonnet).
Id., Comptes-Rendus XIIe Congrès intern. de médecine. Moskau 1897, Vol. II (disc. Waldeyer).
Id., *Zeitschr. f. Morphol. u. Anthropol.* Bd. IV, 1902.
Id., *Wiener medicin. Wochenschr.* 1902. N. 30.
Stutzmann, Inaugural-Dissert. Leipzig 1898.
Suchannek, *Münch. medicin. Wochenschr.* 1900, N. 17.
Tandler u. Dömeny, Offic. Protoc. d. k. k. Gesellsch. d. Aerzte. Wien. Sitz. 6 Mai 1898.
Id., *Wiener klin. Wochenschr.* 1898. N. 19 (Disk. Lang. Ehrmann, Tandler) u. N. 23.
Id., *Arch. f. mikrosk. Anatomie.* Bd. LIV, 1899.
Unna, Handb. d. Hautkrankh. Th. I. 1883.
Valentini G., *Atti d. società tosc. d. scienze natur.* Pisa 1887.
Waldeyer, Das Becken, S. 419 u. 645. Bonn 1899.
Wertheimer, *Comptes-Rendus de la société de biol.* Paris, Novembre 1882.
Id., *Archives gén. de médecine.* 1883. Vol. 1., p. 399.
Zander, *Monatsh. f. prakt. Dermatologie.* Bd. XXXIII, 1901, N. 3.
Zuckerkandl, Eulenburg's Real-Encyclopädie. Bd. XVI, S. 462-494.



ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 36.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Torino
(diretto dal Prof. P. Foà)

Dott. **Pietro SISTO**

RICERCHE SPERIMENTALI
SULL'AZIONE DEL SUBLIMATO CORROSIVO SUI RENI

(Tav. XXIV).

Fra le varie alterazioni che nell'organismo si osservano, in seguito ad avvelenamento da sublimato corrosivo, quelle che maggiormente s'impongono per l'estrema loro gravità, riguardano i reni.

Molti autori studiarono queste lesioni: citerò solo i nomi di Saikowsky (1866), Rosenbach (1868), Koloman Balogh (1875), Heilborn (1878), Lazarevic (1879), Schlesinger (1881), Prévost (1882), Binz (1883), Jablonowsky (1885), Doleris e Butte (1886), Senger (1887), Grawitz (1888), Kaufmann (1888-1889), le ricerche dei quali si trovano riassunte in un lavoro del Neuberger (1889).

Questo autore, dopo aver fatto un'accurata recensione di quanto venne scritto a proposito del « rene da sublimato », fece una serie di ricerche originali per rischiarare questi tre punti ancora oscuri: 1° Se l'avvelenamento da sublimato negli animali conduca costantemente ad una deposizione di sali di calcio nei reni. 2° Se questi sali si depongano nel lume dei canalicoli, come crede Virchow, oppure sugli epitelî. 3° Se nel rene si possano mettere in evidenza delle alterazioni speciali oltre a quelle descritte dai precedenti autori.

Per quanto riguarda la prima parte, egli concluse che, quando l'animale sopravvive più di 20 ore all'iniezione, si

può sempre osservare nei reni la calce in quantità più o meno grande. Questa deposizione di sali di calcio avviene dapprima nei tubuli retti della sostanza corticale, più tardi ed in minore quantità nei canalicoli contorti, e solo eccezionalmente nella sostanza midollare. A proposito della seconda questione l'A. crede che la calce non si deponga nel lume dei canalicoli, ma sugli epitelî che in molti punti della sostanza corticale sono necrotici. Per quanto riguarda le altre lesioni renali, Neuberger osserva che tra la capsula del Bowmann ed il glomerulo nei casi acuti stanno degli epitelî necrotici in mezzo ad un reticolo fibrillare e granuloso, nei casi cronici sta un essudato denso sotto forma di un ammasso granuloso che comprime le anse vascolari del glomerulo. I canalicoli uriniferi sono in parte ripieni di masse necrotiche, irregolari, prive di nuclei. Solo in qualche caso si osservano nelle cellule epiteliali traccie di grasso sotto forma di minute goccioline.

Klemperer (1889) fece rilevare la differenza di azione del sublimato a seconda che esso viene introdotto nello stomaco, nel retto, nella vagina o sotto cute. Nei reni egli notò dapprima una intensa iperemia, specialmente nella sostanza midollare, poi tumefazione torbida e necrosi degli epitelî, in seguito formazione di abbondanti cilindri ialini e granulosi, e una lieve glomerulo-nefrite con moderatissima infiltrazione interstiziale. La calce incomincia a precipitarsi nel lume dei canalicoli, e l'epitelio viene solo più tardi ricoperto, schiacciato ed alterato dai cilindri calcarei.

Barbacci (1891) studiando i reni di una donna morta per avvelenamento da sublimato, vi scoperse alcune cellule dei canalicoli contorti in cariocinesi. Colpito da questo fatto, l'A. avvelenò con sublimato tre conigli, e nei reni di questi animali osservò qualche scarsa cariocinesi nelle cellule dei canalicoli contorti. L'A., per la scarsità delle sue osservazioni, dichiarò di non potere formulare un giudizio concreto su queste mitosi, però egli emise l'ipotesi che non si tratti di un fenomeno rigenerativo, ma piuttosto che si tratti di un effetto di una lieve irritazione delle cellule per parte del sublimato che, mentre agisce intensamente su di una parte

necrotizzandola, su di un'altra agisce in modo. più blando eccitandola a riprodursi.

Calantoni (1892) descrisse una prima forma di avvelenamento acutissima che conduce a morte in poche ore con fenomeni di forte collasso, senza alterazioni renali rilevabili, tranne qualche emorragia nel tessuto intercellulare, una seconda forma in cui la vita si protrae oltre 5 - 10 ore, in cui negli epitelî della sostanza corticale si ha intorbidamento del protoplasma, con alterazioni nucleari, ed una terza forma di più lunga durata che ha per esito la necrosi a focolai dell'epitelio, più manifesta nei tubuli contorti che nei tubuli retti della sostanza corticale, con depositi di sostanza calcarea. L'A. descrive due forme di degenerazione delle cellule, l'una con raggrinzamento del protoplasma e del nucleo, l'altra con rarefazione e vacuolizzazione del protoplasma e del nucleo.

Leutert (1895), descrivendo nei reni di conigli avvelenati con sublimato degli abbondanti depositi di sostanza calcarea, più intensi per le medie dosi che non per le fortissime, conclude che non si tratta di una comune e volgare calcificazione, come succede spesso nell'organismo delle parti morte, ma bensì di una irregolare secrezione delle cellule epiteliali del rene. I sali di calcio si accumulano nelle cellule quando esse sono ancora pochissimo alterate, posseggono ancora ben colorabile il loro nucleo e la loro membrana, e sono ancora capaci di funzionare.

Perow (1898) iniettando forti dosi di sublimato nei conigli, nei cani e nei gatti, osservò che l'epitelio della capsula del Bowmann è spesso degenerato, che tra questa ed il glomerulo si deposita del sangue ed un essudato siero-fibrinoso, che nei canalicoli contorti gli epitelî sono in preda a degenerazione albuminosa, e che nel lume dei canalicoli si trovano dei cilindri granulosi e ialini. I vasi del rene presentano spesso una degenerazione ialina delle pareti e quà e là dei trombi. L'A. ha trovato solo in 4 casi sopra 53 dei depositi calcarei.

Dockray (1898) trovò degenerazione e calcificazione delle cellule dei tubuli contorti; avendo notato che in qualche punto le cellule presentano la degenerazione grassa e che su queste cellule non si depongono mai sali di calcio, con-

cluse che dalle cellule degenerate in grasso si svolgono degli acidi grassi che mantengono la calce in soluzione, impedendo che essa precipiti.

Kóssa (1900) si occupò specialmente della natura chimica e dell'origine dei sali di calcio che si trovano nei reni in varie forme di avvelenamento.

Vasoin (1901) somministrando il sublimato per via gastrica ed a dosi refratte ottenne un avvelenamento subacuto con esito in nefrite parenchimatosa acuta, somministrando il sublimato per via ipodermica ottenne nei casi acuti delle diffuse emorragie nei reni, con distacco degli epitelî dalla membrana basale, nei casi subacuti una necrosi da coagulazione a forma ialina con deposito di sali di calcio nei canalicoli contorti e talora anche nei tubuli retti.

Almkvist (1903) osservò pure la calce nei canalicoli contorti, nella parte più larga dell'ansa di Henle, mai nei glomeruli e nei canali collettori.

***

Come appare dalla scorsa che ho dato alla letteratura che riguarda le lesioni renali nell'avvelenamento da sublimato, tutti gli AA. rivolsero in modo speciale la loro attenzione al processo di calcificazione dei reni, rimanendo però, anche a questo riguardo, in grande disaccordo fra di loro. Le altre alterazioni vennero poco studiate, descritte in modo molto sommario, e non messe in rapporto colle dosi di tossico e coi mezzi di somministrazione usati. Inoltre non mi risulta che alcun autore abbia tenuto conto del fatto molto importante, che clinicamente nell'uomo si osserva spesso la guarigione del processo, e che quindi, regolando opportunamente le dosi, un uguale comportamento si può supporre si debba osservare nell'avvelenamento sperimentale.

Per queste ragioni il Prof. Pio Foà, che vivamente ringrazio del valido aiuto, mi diede consiglio di studiare accuratamente e con ordine le minute alterazioni del rene nell'avvelenamento sperimentale con sublimato, e di regolare

le dosi in modo da potere studiare se alla guarigione clinica corrisponda una guarigione anatomica del processo, e come questa avvenga.

A questo studio mi incoraggiò anche il fatto che il Thorel (1903) recentemente scoperse e descrisse minutamente dei processi di rigenerazione nella « nefrite da cromo » la quale si avvicina in varii punti a quella da sublimato.

***

Animale da esperienza fu il coniglio. Dopo pochi tentativi, abbandonai il sistema di somministrare il veleno per via ipodermica o gastrica, perchè nel primo caso una parte di esso si arresta nello spessore dei tessuti, nel secondo caso una parte viene eliminata colle feci e col vomito senza essere assorbita. Mi sono quindi servito di iniezioni endovenose di soluzioni acquose di sublimato corrosivo all'1 : 400 od all'1 : 800. Ho operato una quarantina di animali sani e robusti del peso medio di 1500-2000 gr. Iniettando delle dosi di sublimato proporzionali al peso dell'animale, potei ottenere un effetto costantemente in rapporto coll'intensità dell'avvelenamento.

L'esame dei reni fu fatto previa fissazione coi liquidi più usuali (Müller, Zenker, Müller-Formol, Foà, Sublimato, Alcool assoluto e più frequentemente alcool a concentrazione progressivamente accresciuta da 60° a 99°). Impiegai poi i soliti metodi di colorazione.

Per comodità di descrizione, e per la varietà delle alterazioni trovate, dividerò le mie esperienze in tre serie. Nella prima serie comprendo quegli animali in cui la dose di sublimato fu superiore a gr. 0,0005 per 100 gr. di coniglio; nella seconda quelli in cui ho iniettato da gr. 0,0001 a 0,0005 di veleno per 100 gr.; nella terza quelli con dose inferiore a gr. 0,0001 per 100.

Serie prima. — Per dosi che variano tra gr. 0,0005 e gr. 0,005 per 100 gr., l'animale muore in un periodo di tempo che varia fra 12 e 48 ore.

I reni macroscopicamente appaiono congesti, la loro superficie esterna liscia e lucente è di colore rosso violaceo scuro e su di essa spiccano dei punticini grandi come la punta di uno spillo, di colore rosso-vivo, disposti in modo uniforme. La capsula è facilmente svolgibile, l'organo è molle, flacido; dalla superficie di taglio sgorga molto sangue scuro-violaceo. I calici ed i bacinetti sono alquanto distesi, e ripieni di una sostanza di aspetto gelatinoso, incolora, trasparente, che esaminata al microscopio appare composta di globuli rossi, detriti cellulari, cellule renali vacuolizzate, goccioline adipose e cilindri granulosi.

All'esame microscopico i reni presentano delle alterazioni molto importanti, che variano a seconda che la morte è avvenuta nella prima o nella seconda giornata di avvelenamento.

Dopo 24 ore (Fig. 1). - I glomeruli presentano la capsula del Bowman distesa, le anse vascolari sono ripiene di sangue, le loro pareti tese; qualche nucleo è raggrinzato e più intensamente ed uniformemente colorabile. I tubuli contorti di I° ordine solo in piccola parte si presentano di aspetto normale, gli altri hanno tutti più o meno profondamente il loro epitelio alterato. In alcuni canalicoli le cellule sono staccate dalla membrana basale, ed allontanate le une dalle altre in modo da apparire in grande quantità libere nel lume del canalicolo; queste cellule, cessata la mutua compressione che dà loro l'aspetto caratteristico, assumono le forme più svariate, avvicinandosi però sempre più o meno al tipo rotondeggiante. — Le loro dimensioni sono molto varie, ma quasi sempre più piccole del tipo normale. Il margine per lo più è regolare, qualche volta invece grossolanamente seghettato o festonato. Il protoplasma è perfettamente omogeneo e si colora intensamente ed uniformemente coll'eosina e coll'acido picrico. Il nucleo è ridotto assai, ovalare, a margini festonati, di aspetto moriforme; esso assume uniformemente i comuni coloranti nucleari, per modo che in esso non sono più visibili i nucleoli, nè il caratteristico reticolo di sostanza cromatica.

In altri canalicoli, il protoplasma delle cellule si presenta come rarefatto, specialmente attorno al nucleo, in esso vi sono numerosi ed ampî vacuoli; i granuli protoplasmatici molto evidenti e grandi sono sparsi nel corpo cellulare senza alcun ordine, il margine delle cellule non è più netto, ma va lentamente sfumando. Il nucleo è grande, appare come una vescicola cava, da un lato della quale si possono vedere pochi granuli cromatici ed uno o due nucleoli. — Le anse di Henle sono la parte del rene che sembra avere maggiormente sofferto l'azione del tossico. Il loro epitelio presenta le due forme di alterazioni descritte, ma, mentre la prima forma era scarsa nei tubuli contorti in confronto della seconda, questa al contrario prevale di gran lunga sulla prima. Le cellule a nucleo

picnotico sono molto numerose, ed in parecchie di esse il nucleo è suddiviso in varie parti aventi l'aspetto di piccole goccie di cromatina.

I tubuli contorti di II° ordine ed i tubuli retti non presentano alterazioni rilevabili. I vasi, specialmente nella sostanza midollare, sono molti dilatati.

Dopo 2 giorni (Fig. 2). - La congestione dell'organo è molto maggiore in tutte le sue parti. La distensione delle pareti delle anse vascolari è tale che in alcuni glomeruli esse si rompono e si ha uno stravaso di sangue tra capsula e glomerulo, tanto abbondante che il glomerulo viene deformato e compresso contro la capsula del Bowman. In alcuni punti si può osservare una vera glomerulo-nefrite acuta; il glomerulo è schiacciato. fra di esso e la capsula del Bowman che è molto distesa è depositato un essudato albuminoso, in mezzo a cui si può mettere in evidenza un reticolo di fibrina, nelle maglie del quale stanno elementi del sangue e detriti di cellule della capsula. I tubuli contorti fin dal loro inizio non presentano più traccie di epitelio sano. Le alterazioni cellulari descritte nel gruppo precedente, sono ancora ben visibili in un numero molto limitato di canalicoli. Negli altri invece la lesione è molto più avanzata; gli epitelii sono ridotti ad ammassi protoplasmatici di aspetto grossolanamente granuloso, i quali ora riempiono completamente il lume del canalicolo, ora invece sono addossati alle pareti sotto forma di lamelle spezzettate, variamente accavallantisi le une sulle altre, con disposizione prevalentemente concentrica. Lo stesso si può vedere nelle anse di Henle ripiene di lunghi e densi cilindri granulosi.

I tubuli contorti di II° ordine ed i tubuli retti presentano i loro epitelî lievemente alterati, con protoplasma vacuolizzato e nuclei grandi vescicolosi; nel loro lume si osservano traccie di detriti e di cilindri provenienti dalle parti soprastanti.

I vasi sono tutti enormemente dilatati, le vene ed i capillari sono ripieni di sangue, tanto che in certi punti, specialmente nella sostanza midollare, sembra quasi che i tubuli oriniferi siano immersi nel sangue di ampî seni venosi attraversati da esili setti di tessuto connettivo. In alcuni punti per rottura delle pareti vasali il sangue si infiltra tra i canalicoli. Sui detriti che occupano i tubuli contorti si possono già vedere delle minute goccioline di sostanza calcarea di aspetto splendente che si colora in giallo-grigiastro scuro con una soluzione acquosa all'1 0|0 di nitrato d'argento.

SERIE SECONDA. — I conigli di questa serie furono iniettati in una sola volta con dosi di sublimato che variano fra gr. 0,0001 e 0,0005 per 100 gr. di animale. La morte avvenne in un periodo di

tempo che varia fra 3 e 10 giorni. Per osservare i vari gradi dell'avvelenamento, uccisi alcuni di questi animali in tempi variamente distanti dal momento dell'iniezione.

Dopo 12 ore. - Il rene è mollè. La sua capsula facilmente svolgibile; tanto alla superficie esterna quanto a quella di sezione l'organo appare semplicemente congesto. All'esame microscopico i glomeruli presentano le anse vascolari alquanto dilatate: dei tubuli contorti alcuni sono quasi normali, altri invece presentano il loro epitelio in tumefazione torbida con vacuolizzazione del protoplasma specialmente intorno al nucleo il quale è grande, vescicoloso con scarso reticolo cromatinico, con evidenti nucleoli. Altri tubuli infine presentano l'epitelio desquamato, con cellule rotondeggianti libere nel lume, con nuclei in vari stadî di picnosi come ho descritto nella prima serie. Le branche delle anse di Henle sono ripiene di detriti dei loro epiteli desquamati; invece appaiono normali le altre parti del tubulo urinifero.

Dopo 24 ore. - La tumefazione torbida e la vacuolizzazione del protoplasma vanno estendendosi nei tubuli contorti, i nuclei quà e là vanno scomparendo per modo che l'epitelio si riduce a sottili membranelle di protoplasma granuloso, con dei grandi vacuoli, applicate alla membrana basale. La forma di degenerazione picnotica dei nuclei va facendosi più scarsa. La congestione di tutto l'organo è notevolmente aumentata.

Dopo 2 giorni. - Il rene ha un colorito rosso-violaceo, con delle minute punteggiature regolarmente disposte di colore grigio sporco. La capsula è completamente svolgibile. La superficie di sezione, di colorito rossastro, presenta delle striature raggiate, sottili, di colore bianco-grigiastro. Fra i canalicoli contorti, alcuni sono completamente vuoti, e di essi non rimane che la membrana basale, altri sono ancora ripieni di masse granulose, generalmente disposte a lamelle embricate, senza traccie di nuclei, oppure con qualche globetto di cromatina, altri presentano ancora l'epitelio in degenerazione albuminosa, altri infine sono quasi normali e le loro cellule presentano solo una certa irregolarità nella disposizione dei granuli protoplasmatici e nella forma dei loro margini.

Le branche delle anse di Henle sono ripiene di detriti; poche di esse posseggono ancora dei lembi di epitelio intatto. Sui detriti e sui cilindri granulosi si osservano sparsi dei minuti granuli di sostanza calcarea. Anche nei canalicoli contorti di II° ordine, nei tubuli retti e persino nei grossi dotti collettori si osservano dei detriti cellulari, però l'epitelio è integro o solo alquanto schiacciato ed appiattito.

E' evidente che i prodotti di questa grande distruzione cellulare tendono ad essere eliminati; infatti la prima parte del tubulo urinifero in questo stadio appare già completamente vuota, mentre

invece i detriti cellulari si osservano molto abbondanti e molto densi nelle parti più basse, come ad esempio i tubuli retti, il cui epitelio non sfaldato indica che il contenuto del canalicolo non ha avuto origine in sito.

Questo fatto dell'eliminazione dei detriti ha una grande importanza, perchè già in questo stadio, in quei canalicoli il cui epitelio è stato meno profondamente o solo in parte leso, e che sono già liberi da detriti cellulari, incominciano a comparire delle mitosi.

Dopo 3 giorni. (Fig. 3). - Le cariocinesi, che abbiamo visto comparire nello stadio precedente, vanno con grandissima rapidità facendosi più abbondanti, e nel terzo giorno la loro produzione raggiunge il maximum. Le mitosi si osservano nei canalicoli contorti e nelle anse di Henle, in cui esistono ancora delle cellule capaci di funzionare e su cui non esercitano più pressione i detriti delle cellule desquamate. In altre parti però la degenerazione continua, e continua pure il processo di calcificazione che va facendosi più intenso e più generale, limitandosi però sempre alla sostanza corticale.

Dopo 4 giorni. - La colorazione rosso-violacea del rene va avvicinandosi sempre più al color marrone, con dei punticini e delle striature biancastre. La superficie di taglio presenta un colore marrone con delle screziature bianchiccie, irregolari nella parte periferica, a disposizione raggiata nella parte centrale. Le mitosi sono ancora abbondanti, sia nei canalicoli contorti, quanto nelle anse di Henle; i nuovi nuclei appaiono di grandezza un poco inferiore alla norma, con una membrana ed un reticolo cromatinico molto intensamente tingibile coi comuni coloranti nucleari. Le nuove cellule hanno una forma rotondeggiante, un po' schiacciata dalla parte che si applica alla membrana basale, su cui sporgono a guisa di gavoccioli; dapprima staccate le une dalle altre, vanno poi avvicinandosi, e venute a mutuo contatto, si schiacciano sui lati, rimanendo però sempre prominente e rotondeggiante a guisa di festone il loro margine libero. Molti canalicoli, e specialmente i rami delle anse di Henle sono ancora ripieni di detriti cellulari in mezzo a cui vanno aumentando i granuli di calcio. Altri canalicoli, il cui epitelio era completamente desquamato, pur essendosi svuotati dei detriti che essi contenevano sono ancora privi di qualsiasi rivestimento epiteliale. I tubuli retti, ed in parte anche i dotti collettori continuano ad essere ripieni di cilindri granulosi. Nei tubuli retti si osserva pure, quantunque molto limitata, necrosi e desquamazione di cellule epiteliali.

Dopo 6 giorni. (Fig. 4). - I reni sono duri, consistenti. L'organo scricchiola leggermente al taglio. Al microscopio si riscontrano ancora, quantunque scarsissimi, i nuclei in mitosi. Quà e là il parenchima distrutto è stato rigenerato, ma questa rigenerazione, non

essendo proporzionale all'intensità con cui la divisione cellulare si era iniziata, sembra si sia arrestata.

La maggior parte dell'organo appare ancora profondamente alterata, molti canalicoli sono ripieni di detriti, quegli epiteli che non si sono desquamati presentano sempre una diffusa tumefazione torbida e dei nuclei idropici. Gli ammassi granulosi si sono fatti più densi, specialmente nelle anse di Henle e su di essi sono precipitati i sali di calcio in grandi quantità. La calce sotto forma di granuli fusi insieme a formare dei lunghi cilindri calcarei spicca per la sua speciale rifrangenza, con la soluzione acquosa di nitrato d'argento all' 1 % si colora in grigio-giallastro molto scuro; coll'ematossilina assume un colore bleu-violaceo uniforme. Questi depositi di sostanza calcarea si osservano in piccola quantità anche nei canalicoli contorti di I° ordine, ma abbondano specialmente nelle anse di Henle, e questo hanno di caratteristico, che si arrestano bruscamente al passaggio tra la sostanza corticale e la midollare.

Dopo 9 giorni. - Gli animali che resistono per un così lungo tempo all'avvelenamento colle dosi dette, sono pochi. I reni presentano una superficie finemente ed uniformemente granulosa, la capsula è poco aderente specialmente in corrispondenza dei solchi che separano le varie granulazioni, però essa si può ancora asportare completamente. La consistenza dell'organo è notevolmente aumentata, il colore è bruno-marrone, con delle punteggiature e delle screziature più pallide. L'organo è fortemente scrosciante al taglio, la superficie di sezione ha un colorito intenso, bruno-marrone, con delle striature raggiate biancastre. La calcificazione, limitata sempre alla sola zona corticale, è intensissima, occupa quasi una metà della superficie totale di questa zona. Tutti i detriti che riempiono i tubuli sono calcificati, ed i granuli di calce sono fusi insieme a formare delle grosse zolle ialine, quasi omogenee. Col nitrato d'argento queste zolle si colorano intensamente ed uniformemente in nero.

Serie terza. — I conigli di questa serie furono iniettati con dosi di poco inferiori a gr. 0,0001 per 100 gr. di animale, e nessuno di essi venne a morte spontaneamente.

Dopo 24 ore. - L'aspetto macroscopico del rene è normale. Le cellule epiteliali dei tubuli contorti mostrano una diffusa tumefazione torbida, il loro protoplasma è vacuolizzato, ed in vari punti quasi completamente scomparso. I nuclei in generale sono normali o quasi, però il reticolo cromatinico è alquanto lasso e pallido, alcuni pochi presentano l'aspetto vescicoloso di cui ho già parlato nelle altre serie. Alcuni canalicoli mostrano quella forma di degenerazione particolare descritta, con aspetto picnotico del nucleo e distruzione del protoplasma.

Le anse di Henle hanno maggiormente sofferto l'azione del tossico; di esse molte sono completamente ripiene di detriti, in cui si vedono piccole traccie di nuclei frammentati e gocciole di cromatina; alcuni presentano l'epitelio ancora visibile, ma le cellule staccate, tondeggianti con protoplasma omogeneo, nucleo picnotico raggrinzato o frammentato. In mezzo a questi detriti, quantunque si tratti di dosi minime, e dal momento dell'iniezione sia decorso così poco tempo, si possono già vedere, quantunque scarsissimi e piccolissimi, dei granuli di calce.

Dopo 2 giorni. - Le alterazioni descritte nello stadio precedente sono assai aumentate in intensità ed in estensione, mantenendo però sempre lo stesso tipo. La degenerazione torbida con vacuolizzazione del protoplasma e dei nuclei è molto diffusa, sia nei tubuli contorti, sia nelle anse di Henle, ed i detriti degli epitelî si spingono fin nei tubuli retti il cui rivestimento però è inalterato. Qualche scarso nucleo, appartenente alle cellule dei tubuli contorti che meno hanno sofferto dell'azione del tossico, incomincia ad entrare in mitosi; continua, ma sempre molto moderata e molto limitata, la calcificazione dei detriti.

Dopo 3 giorni. (Fig. 5). - Il processo degenerativo si è arrestato, parte dei detriti contenuti nei tubuli contorti è già eliminata, la tumefazione torbida degli epitelî conservati è meno evidente. Delle anse di Henle alcune sono già prive di detriti, altre ne sono ancora ripiene; nei detriti si osservano un po' più numerosi, ma sempre molto scarsi, dei granuli di calce.

Le mitosi che prima si osservavano molto rare e solo nei canalicoli contorti di I° ordine, sono notevolmente aumentate in numero e si osservano anche nelle anse di Henle. I nuovi nuclei, circondati da un tenue velo di protoplasma, vanno disponendosi in serie lungo la membrana basale del canalicolo, sotto forma di cellule tondeggianti, isolate le une dalle altre oppure congiunte da piccole e tenui benderelle protoplasmatiche.

Dopo 6 giorni. (Fig. 6). - I tubuli contorti di I° ordine sono completamente privi di detriti, alquanto dilatati e spogli in vari punti di rivestimento epiteliale.

Le mitosi si sono fatte molto numerose, alle volte se ne possono colpire due o tre nella stessa sezione trasversa di canalicolo; in una sola sezione trasversa di rene ne ho potuto contare parecchie di più del centinaio. Esse sono visibili in tutte le diverse fasi. Nelle anse di Henle e nella parte dei tubuli retti contenuta nella sostanza corticale, si trovano ancora dei cilindri calcarei che si sono fatti alquanto più fitti. Nelle anse di Henle, e specialmente nella branca ascendente si osservano pure numerose cariocinesi e più ancora delle lunghe colonne di cellule giovani, con poco protoplasma, prominenti a guisa di gavoccioli sulla membrana basale.

La produzione di nuovi elementi, tanto nei tubuli contorti quanto nelle anse di Henle, è spesso eccessiva, ond'è che in qualche punto le cellule nuove sono strettamente schiacciate le une contro le altre, ed anche si accavallano. Qualche scarsa cariocinesi ho anche potuto colpire nelle cellule del tessuto interstiziale, che in alcuni punti appare più denso.

Dopo 8 giorni. - Macroscopicamente il rene ha un aspetto completamente normale. Al miscroscopio si osserva che in esso non vi ha più traccia di sostanza calcarea; in qualche tubulo gli epitelî presentano ancora una aumentata granulosità del protoplasma. ed i granuli sono dispersi disugualmente, rimanendo però sempre molto scarsi attorno al nucleo. In altri tubuli, e sono quelli il cui epitelio è neoformato, le cellule sono molto abbondanti ed intensamente colorabili, però la loro forma è affatto normale. Le cariocinesi si sono fatte molto scarse. Il tessuto interstiziale è lievemente aumentato.

Dopo 15 giorni. - Il rene non presenta di anormale altro che una certa sovrabbondanza di cellule epiteliali in alcuni tubuli, e, specialmente in corrispondenza di questi tubuli un leggiero aumento dei nuclei del connettivo interstiziale.

Collegando i risultati delle varie esperienze, è possibile, a mio avviso, giungere alle seguenti conclusioni. L'avvelenamento da sublimato corrosivo nel coniglio, a seconda della quantità di veleno iniettata, può avere decorso ed esito diverso.

Le dosi elevate conducono a morte rapidamente con una forma di avvelenamento acutissima, in cui il parenchima renale soggiace ad una necrosi di tutta la sua parte più nobile, la parte corticale.

Non è quì il caso di discutere la causa diretta di questa profonda degenerazione degli epitelî renali; io credo però probabile che vi abbia parte importantissima l'azione diretta del sublimato corrosivo che tende ad essere eliminato pei reni. Quanto all'ipotesi del Kaufmann, che sia causa del disfacimento degli epitelî renali una trombosi che il sublimato produce nei capillari della sostanza corticale, io debbo confessare che nei numerosi casi da me osservati, non ho mai potuto trovare una trombosi, per quanto limitata.

Le dosi medie conducono esse pure inevitabilmente a morte, ma il decorso dell'avvelenamento è meno rapido; l'animale può sopravvivere parecchi giorni. La necrosi del

tessuto renale dapprima è pure grande, ma non così diffusa e completa. Il tossico che tende ad eliminarsi, agisce intensamente sui tubuli contorti e sulle anse di Henle, facendo però sentire la sua azione anche sui tubuli retti. Questo ultimo fatto però avviene più tardi e meno intensamente; inoltre esso si può osservare solo negli avvelenamenti con dosi medie, perchè, negli avvelenamenti con dosi elevate, la morte dell'animale sopravviene prima che il tossico abbia potuto agire sui tubuli retti.

Intanto i detriti che riempiono il lume dei canalicoli, per la « vis a tergo » che su di essi esercita la parte di orina secreta dai glomeruli congesti e dalle cellule dei tubuli contorti non alterate, tendono ad essere eliminati, per modo che, a poco a poco, alcuni dei canalicoli rimangono privi di detriti. Allora le cellule che maggiormente hanno opposto resistenza all'azione del veleno entrano in cariocinesi, dando luogo a nuove cellule, le quali si dispongono a riparare alle perdite avvenute nell'epitelio. In tal modo si avrebbe come esito la « restitutio ad integrum » dell'organo, se la distruzione non fosse così estesa, e se non intervenisse ad opporsi fortemente alla rigenerazione un nuovo fattore, la calcificazione dei detriti, che rende più difficile e più lenta la loro eliminazione e che, comprimendo le pareti dei tubuli, non solo impedisce ai pochi elementi rimasti illesi di suddividersi, ma è causa di una ulteriore loro degenerazione.

I pareri dei varî autori su questa calcificazione sono i più disparati; secondo gli uni essa avviene su elementi già morti, essendo quasi una conseguenza della loro morte; secondo altri invece la sostanza calcarea si precipita su elementi ancora vitali e capaci di funzionare, divenendo così quasi la causa della loro morte; secondo altri poi il legame tra cellule e sali di calcio sarebbe solo apparente, ed i cilindri calcarei maschererebbero solo le cellule che sotto di essi rimarrebbero vitali e ricomparirebbero appena praticata la decalcificazione; secondo altri infine i sali di calcio verrebbero secreti dalle cellule stesse.

Io non mi sono occupato della questione donde provengano questi sali di calcio, e di che natura essi siano;

ho solo ricercato dove essi si fissino ed ho sempre trovato che essi si depositano soltanto sul materiale morto, che essi incrostano, non ne ho mai visti su cellule viventi od anche solo lievemente lese. Se la calcificazione è moderata, i granuli di calcio essendo sparsi, lasciano nettamente vedere negli spazi che esistono fra di loro, i detriti cellulari su cui si appoggiano: se la calcificazione è molto intensa, decalcificando con HCl, rimane al posto dei cilindri calcarei una sostanza necrotica granulosa su cui la calce giaceva.

Un fatto non privo di interesse è questo, che, mentre i detriti privi di calce si colorano coll' eosina, quelli calcificati si colorano coll'ematossilina, e questa si fissa non solo sui granuli di calcio, ma anche sui detriti cellulari che stanno fra di essi, e su quella sostanza fondamentale che rimane quando i sali di calcio siano asportati mediante HCl. La spiegazione di questo fatto è difficile a darsi; è probabile però come crede il Vanzetti (1904), che la sostanza necrotica venga dalla presenza dei sali di calcio modificata, e la sua proprietà di colorarsi alterata; questa modificazione persisterebbe anche quando i sali di calcio vengano allontanati colla decalcificazione, e sarebbe tanto più intensa quanto più antica è la calcificazione. Infatti, in quei casi in cui la calcificazione è molto intensa, alcuni cilindri calcarei, che sarebbero i più giovani, coll'ematossilina si colorano in bleu-violaceo molto più scuro.

Nei casi in cui le dosi usate sono minime, l'avvelenamento assume, dirò così, un decorso subacuto, e l'animale guarisce non solo clinicamente, ma anche anatomicamente. I processi di tumefazione torbida che si osservano in molti epitelî regrediscono, le cariocinesi abbondanti formano delle nuove cellule che in breve tempo rivestono i canalicoli come prima. I cilindri granulosi che, anche con dosi minime, si incrostano di sali di calcio, sempre però in quantità molto moderata, vengono eliminati, rendendo così possibile anche il ripristino degli epitelî di quei tubuli in cui essi giacevano. Perchè l'epitelio di un canalicolo si rigeneri, è sempre necessario che esso sia completamente o quasi svuotato dei detriti che comprimono le cellule rimaste sane.

***

I fatti che ho descritto trovano un esatto riscontro nella clinica umana. Nei numerosissimi casi di avvelenamento da sublimato che registra la letteratura si osserva che, mentre molti individui vengono inesorabilmente a morte, altri invece sopravvivono e vengono clinicamente dichiarati guariti.

Il Delaunay (1893) che raccolse molti casi, concluse che l'avvelenamento da sublimato nell'uomo può presentarsi sotto tre forme cliniche diverse. La prima forma acutissima si svolge rapidamente ed in breve uccide. La seconda, acuta, dura un po' più a lungo e dà pure la morte quasi sempre. La terza forma, subacuta, non conduce che rarissimamente a morte.

Come si vede facilmente, le tre forme hanno una grande analogia colle tre serie dei miei conigli. Si potrebbe obbiettare che, nelle forme di avvelenamento, nell'uomo, che guariscono, l'intossicazione è molto tenue, sia per essere stato il tossico quasi completamente eliminato prima che giungesse nel sangue, sia per essere realmente molto piccola la dose di veleno introdotta, per modo che i reni ne risentono poco o nulla, come deve succedere normalmente quando si somministrano dosi medicinali di preparati a base di mercurio. L'obbiezione cade da sè, se si prendono in considerazione solo quei casi in cui si è avuta la guarigione ed in cui vi erano sintomi certi di grave lesione renale.

A questo proposito mi occorse, nella sala dell'Ospedale Maggiore di San Giovanni in Torino diretta dal Dott. Luciano Alvazzi-Delfrate, in tre anni, di osservare una diecina di casi di avvelenamento da sublimato. Di questi credo non inutile citarne due, che hanno molta importanza per la questione che sto considerando.

R. R. donna d'anni 27, aveva inghiottito due grammi di sublimato sospesi in mezzo bicchiere d'acqua. L'a. ebbe poco dopo vomito di liquido acquoso e nella giornata emise ancora una discreta quantità di orina. Poi per sei giorni ebbe

anuria completa. Il sesto giorno venne ricoverata nell'Ospedale. Mediante cateterismo si estrassero 50 cm^3 di orina.

Questa conteneva una grande quantità di albumina, numerosi cilindri granulosi e ialini, qualche cilindro epiteliale, dei globuli bianchi e qualche globulo rosso.

Il giorno dopo l'a. emise 120 cm^3 di orina; questa poi andò rapidamente aumentando; dopo 15 giorni l'albumina non era più dosabile e nel sedimento non si osservavano più cilindri. Dopo 1 mese l'a. fu dimessa dell'Ospedale guarita, senza alcun disturbo, senza albumina nell'orina.

L'altro caso fu descritto dal dott. Bormans (1903). M. B., ragazza di 20 anni ingoiò tre pastiglie di sublimato di un grammo l'una a stomaco vuoto. Tre quarti d'ora dopo ebbe vomito ed emise quasi intera una pastiglia.

In seguito per calmare i dolori addominali prese delle bevande calde. Dopo circa quattro ore fu portata all'Ospedale ove le venne praticata la lavatura gastrica. Per tutto il giorno orinò normalmente. Il secondo giorno mediante catetere si estrassero 120 cm^3. di orina contenente grande quantità di albumina, numerosi globuli rossi, cilindri granulosi e cellule dell'epitelio renale. Il terzo giorno, e nei cinque giorni successivi non si potè più estrarre una sola goccia di orina. Dopo sei giorni col cateterismo si ottennero 20 cm^3. d'orina; il cui reperto fu identico a quello del secondo giorno; il settimo giorno si ottennero 120 cm^3. d'orina; il nono giorno 250 cm^3. In seguito la diuresi andò sempre aumentando e dopo un mese e mezzo l'a. potè uscire dall'Ospedale completamente guarita. Sono trascorsi due anni e mezzo e l'a. non ha mai dato segno del più piccolo disturbo renale.

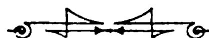
Ho citato questi due casi di guarigione di avvelenamento da sublimato con sicura ed intensa nefrite, perchè essi valgono a confermare la mia opinione, che se pure non è possibile trasportare direttamente le esperienze fatte sugli animali nella patologia umana, è tuttavia lecito supporre che in questa si abbia un comportamento analogo e che quindi in quei casi in cui la nefrite da sublimato guarisce clinicamente, si abbia pure una vera e perfetta riparazione anatomica delle parti dell'organo che sono state lese.

BIBLIOGRAFIA

1. Saikowsky, *Virchow's Archiv*, Bd. 37, S. 346, 1866.
2. Rosenbach. *Zeitschrift f. rationelle Medicin. Dritte Reihe*, Bd. XXXIII, s. 36, 1868.
3. Koloman Balogh. *Orvosi Hetilap.* N. 51, 1875.
4. Heilborn M., *Archiv. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol.*, Bd. VIII, Heft 4 u. 5, s. 361, 1878.
5. Lazarevic L. K., *Berliner Inaugural-Diss.*, 1879.
6. Schlesinger H., *Archiv. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.*, Bd. XIII, s. 317, 1881.
7. Prévost I. L., *Revue médicale de la Suisse Romande*, N. 11 et 12, 1882.
8. Binz C., *Centralblatt für klinische Medicin*, N. 18, 1883.
9. Jablonowsky G., *Berliner Inaug.-Diss.*, 1885.
10. Doleris et L. Butte, *Nouvelles Archives d'obstétrique et de gynécologie*, N. 12-25, Décembre 1886.
11. Senger, *Sitzungsbericht der Berliner medic. Gesellschaft*, 23 November 1887.
12. Grawitz, *Deutsche medic. Wochenschrift*. N. 3, 1888.
13. Kaufmann E., *Archiv. f. path. Anatomie u. Physiol.*, Bd. 117, s. 227, 1889.
14. Neuberger I., *Beiträge zur path. Anatomie u. zur allg. Path.*, Jena, 1889.
15. Klemperer F., *Virchow's Archiv*. Bd. 118, s. 445, 1889.
16. Barbacci O., *Lo Sperimentale*, 1891.
17. Calantoni A., *Giornale dell'associazione napoletana di medici e naturalisti*, Napoli, 1892-1893.
18. Leutert E., *Fortschritte der Medicin*, Bd. 13, 1895.
19. Perow, *Inaug.-Diss.*, Kasan, 1898.
20. Dokray. *Diss. The Victoria University*, Manchester, 1898.
21. Kóssa (I. v.), *Beiträge zur path. Anat. u. zur allg. Path.*, Jena, 1901.
22. Vasoin B., *Riforma medica*, anno XVII, N. 14-15-16, 1901.
23. Almkvist, *Nordiskt medicinskt Archiv*. Abteil II, Heft 2, 1903.
24. Thorel Ch., *Deutsches Archiv für klinische Medizin*. Bd. 77, 1903.
25. Vanzetti F., *Lo Sperimentale*, 1904.
26. Delaunay P., *Thèse de Paris*. 1893.
27. Bormans A., *Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche*, N. 5, 1903.

Spiegazione delle figure

Fig. 1. Rene di coniglio. Iniezione di gr. 0,005 di sublimato per 100 gr. di animale. Morte dopo 24 ore.
Fig. 2. id. id. Morte dopo 48 ore.
Fig. 3. id. Iniezione di gr. 0,0005 di sublimato per 100. Uccisione dopo 3 giorni.
Fig. 4. id, id. Morte dopo 6 giorni.
Fig. 5. id. Iniezione di gr. 0,00008 di sublimato per 100. Uccisione dopo 3 giorni.
Fig. 6. id. id. Uccisione dopo 6 giorni.



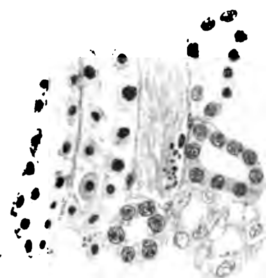


Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

Stabilimento Tipografico G. Capella - Ciriè

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 37.

Istituto d'Anatomia Patologica dell'Università di Torino
(Prof. Pio Foà)

Dott. **Ferruccio VANZETTI**, *Assistente*

RICERCHE BATTERIOLOGICHE E SPERIMENTALI
SULL'EZIOLOGIA DELLA NECROSI DEL PANCREAS E DEL GRASSO

(Tav. XXV)

Nel campo della patologia del pancreas ha richiamato in questi ultimi anni l'attenzione degli osservatori una forma morbosa rara ed oscura, denominata per i suoi caratteri e per i suoi rapporti col tessuto adiposo « necrosi del pancreas e del grasso ».

Il quadro tracciato primamente da Balser, nel succedersi degli studii, andò a poco a poco allargandosi e suscitò intorno a sè ampie discussioni, particolarmente nei riguardi della sua interpretazione etiologica e patogenetica: si affaticava incessantemente l'indagine dei ricercatori sull'intima essenza del processo, sulla varia ed oscura sindrome clinica, sulla primitività o non della lesione del pancreas e del grasso, sui diversi momenti che valevano a determinarla: ne venne una ricca letteratura ed un complesso avvicendarsi di ipotesi e di vedute, che non portarono però ad una sicura e definita uniformità di opinioni nè ad una convincente dimostrazione di fatti. Non esporrò qui minutamente le varie fasi attraversate dagli studî su questo processo, perchè nei lavori di Oser (1), di Katz-Winkler (2) e sopratutto nella recente monografia di Truhart (3) si trovano raccolte con larghi dettagli le varie pubblicazioni svoltesi sull'argomento e mi limiterò a riassumere i punti più essenziali e più discussi per chiarire alcune mie ricerche.

Lasciando di proposito la trattazione della sindrome clinica — che non è mio compito approfondire — dirò che, nei riguardi della etiologia e patogenesi, le teorie emesse si possono raggruppare in due campi principali: nel primo si raccolgono quelle che ritengono la necrosi grassa come primitiva e determinante secondariamente l'alterazione del pancreas; nell'altro quelle che ritengono la necrosi grassa secondaria e dovuta a lesione primitiva del pancreas o d'altri organi. Ricorderò brevemente i principali sostenitori dell'una e dell'altra ipotesi. Balser (4) nel suo primo lavoro ebbe ad osservare che la necrosi del grasso colpiva di preferenza individui adiposi e microscopicamente credette trovare nei dintorni del pancreas un attivissimo processo di proliferazione delle cellule del grasso: secondo Balser, questo processo diverrebbe talvolta così esagerato da condurre alla necrosi del tessuto, a quella stessa guisa che i focolai tubercolari in rapida evoluzione facilmente degenerano e caseificano: così egli spiegherebbe le necrosi di estesi tratti di tessuto, le emorragie ecc. Questa ipotesi di Balser, non appoggiata ad un'esatta osservazione di fatti, ebbe pochi sostenitori (Seitz) e fu ben presto abbandonata.

Chiari (5) in un primo tempo concepì il processo come un fatto degenerativo, come una netta metamorfosi regressiva a focolaio, la quale da un lato darebbe luogo ad una degenerazione delle cellule grasse con successivo disfacimento, deposito di calce ecc., dall'altro ad una vera necrosi con mortificazione della parete cellulare e varie trasformazioni del contenuto della cellula grassosa.

Ziegler (6), Warthin (7) e Marek (8) supposero invece un'origine vascolare, sia essa piuttosto legata ad un fatto di arteriosclerosi, o ad una vera trombosi, o ad altre lesioni istologicamente non bene dimostrabili.

Alcuni altri AA. poi si riferirono più volontieri ad una origine batterica; Ponfick (9) potè in un caso coltivare un bacillo appartenente al gruppo del coli, patogeno per i ratti e per i conigli, non per le cavie e per i cani: esso però non dava luogo sperimentalmente a necrosi dei tessuti, per cui Ponfick non ritenne decisivo il reperto ottenuto, nè volle

ritrarne sicure conclusioni etiologiche: in ogni modo egli considerò la necrosi del grasso come il fatto primitivo ed essenziale, dal quale dipendevano la formazione delle emorragie, la mortificazione del tessuto circostante ecc.

Fripp e Bryant (10) attribuirono l'insorgenza del processo al bacterium coli penetrato nel pancreas per via sanguigna, e Leonhard (11) ad alcune varietà di cocchi da lui trovati nei focolai di necrosi: essi per mezzo dei loro prodotti di di ricambio altererebbero la vitalità della cellula e determinerebbero la scissione del grasso ecc. Nel caso di Leonhard esisteva però una vasta ulcera duodenale in rapporto al pancreas e non è improbabile che essa sia stata la porta d'ingresso per un'accidentale invasione di microrganismi.

Finalmente anche Liebmann e Cominotti (12) propendono per l'origine batterica, almeno nelle forme gravi, mentre ritengono le forme lievi come una semplice degenerazione del grasso.

Più numerosa è la schiera degli AA., che appoggiano la primitività della lesione del pancreas: Fitz (13), in base alla sua esperienza e al confronto con altre affezioni pancreatiche, tende ad ammettere la natura infiammatoria della lesione pancreatica, legata forse ad un agente infettivo: per diffusione di esso, sia attraverso i linfatici, sia per diretto trapianto si determinerebbero i focolai di necrosi grassa.

Simon e Stanley (14) si avvicinano alle vedute di Fitz, ma aggiungono un altro fattore essenziale: l'adiposità. Questa ostacolerebbe il rapido svuotamento dei cibi contenuti nel duodeno, determinando così un ristagno di materie e la facile insorgenza di duodeniti: l'infiammazione dal duodeno si propagherebbe poi al pancreas e finalmente al grasso circostante.

Un nuovo orientamento sorse con la bella ipotesi di Langerhans (15), il quale, partendo dall'osservazione, che la necrosi del grasso segue solitamente le malattie del pancreas, fu tratto a mettere in rapporto l'alterazione in parola con l'azione necrosante esercitata dal succo pancreatico: si tratterebbe quindi di un processo di digestione intra vitam, dovuta al fermento pancreatico. Le malattie di quest'organo

avrebbero un'importanza fondamentale, come quelle che servirebbero a mettere in libertà il principio attivo da esso elaborato e a permettergli di svolgere la sua azione sul parenchima e sul grasso: fra esse Langherhans cita le infiammazioni acute e croniche, i catarri del dotto ecc.

Chiari (16) in un suo successivo lavoro modificò le sue prime vedute ed accettò interamente la teoria dell'autodigestione di Langerhans: come causa dell'alterazione primitiva del pancreas ammise nei suoi casi un'ischemia locale dovuta ad un processo di endoarterite.

Blume (17), Pförringer (18), Marchand (19), Laup (20) divisero in massima l'ipotesi di Langerhans e di Chiari, solo scontandosene in pochi particolari riguardanti la causa prima dell'alterazione della ghiandola e della liberazione del fermento pancreatico.

Favorevolmente alla teoria chimica deporrebbero i casi di traumi del pancreas osservati da Simmonds (21), Schmidt (22) Körte (23) e Fitz (24); in essi per ferite penetranti o per colpi violenti in corrispondenza della regione addominale veniva ad esser lesa la continuità dell'organo ed il secreto pancreatico a scolare liberamente nella cavità addominale, determinando la mortificazione del grasso peritoneale.

Si allontanano un poco da questo modo di vedere le teorie sostenute da altri osservatori e di cui accennerò solo brevemente. Rolleston (25) rapporta l'alterazione in discorso ad un disturbo trofico, determinato da lesioni del simpatico addominale in seguito a malattia del pancreas, ed appoggia questa sua opinione col fatto, che nel maggior numero dei casi la necrosi del grasso si verifica nel dominio del simpatico addominale.

Opie (25), in seguito a due osservazioni in cui ebbe campo di riscontrare al tavolo anatomico la presenza di calcoli incuneati nelle vie biliari e determinanti direttamente o indirettamente ostacolo al libero deflusso del secreto pancreatico, pensa che alla colelitiasi si debba far risalire la causa prima della malattia del pancreas e della necrosi del grasso. Tale modo di vedere è seguito in gran parte da Japha (27), Köster (28), Evans (29), ecc.

Infine Hlava (30) invoca invece l'azione esercitata dal succo gastrico, il quale nei casi di iperacidità perverrebbe non neutralizzato nel duodeno, vi determinerebbe un movimento antiperistaltico e penetrerebbe nel dotto Wirsungiano, spiegando così il suo potere necrosante.

Esperimenti sugli animali furono tentati in vario senso per appoggiare con una esatta dimostrazione di fatto l'una o l'altra delle ipotesi enunciate. Langerhans (31) battè per primo questa via con esperimenti intesi a riprodurre per mezzo di iniezioni di estratto di pancreas la necrosi del grasso. Su 12 tentativi fatti su conigli dice di essere una volta riuscito ad ottenere un focolaio necrotico nel grasso perirenale, focolaio che ricordava in parte quello dell'uomo.

Matthes (32), invece, con iniezioni di tripsina nel sottocutaneo della cavia non ebbe alcuna alterazione, per cui crede che gli enzimi digerenti l'albumina siano inattivi verso i tessuti viventi non alterati.

Hildebrand (33) e Dettmer (34) allargarono le esperienze di Langerhans, tentando con vari artifici, quali la legatura di vene, il trapianto di pezzi di pancreas, tagli dell'organo ecc., di far giungere a contatto il secreto pancreatico con il grasso peritoneale: affermano di aver ottenuto spesso dei piccoli focolai di necrosi, i quali microscopicamente erano paragonabili a quelli dell'uomo.

Körte (35) pure intraprese una serie di ricerche su cani e su gatti, ricorrendo, sia a ferite meccaniche, o a escisione di pezzi di pancreas, o trapianti, o iniezioni di sostanze caustiche ecc., ed ebbe su 29 esperimenti 10 risultati positivi, ma aggiunge che tale quadro non rassomigliava che in parte a quello osservato nell'uomo e che i focolai non erano mai diffusi come in questo, ma limitati soltanto ai dintorni delle ferite praticate: con iniezioni di colture di bacterium coli non ottenne che una moderata infiammazione interstiziale: con iniezioni di stafilococchi determinò un ascesso del pancreas e necrosi del grasso nel tessuto circostante.

Milisch (36), Flexner (37), Blume (38), Williams (39), Opie (40) ripeterono con alcune varianti le esperienze precedenti e confermarono in generale la possibilità di ottenere

con lesioni varie del pancreas focolai di necrosi del tessuto adiposo e Katz u. Winckler (41) nella loro monografia conclusero, che il secreto pancreatico è il fattore principale, ma che un altro momento interviene nel processo, ed è il disturbo del circolo, l'ischemia e la stasi.

Infine Hlava (42), seguendo le sue vedute sull'origine di questo processo, iniettò nel dotto pancreatico, dopo legatura, piccole quantità di succo gastrico acido e riuscì pure a determinare focolai di necrosi nel parenchima e nel grasso del pancreas. Coll'iniezione di batteri (b. coli, b. difteriae, b. lactis aerogenes) ebbe pure qualche volta esito positivo. Queste esperienze furono in gran parte contraddette da Hildebrand (43), che ebbe invece a confermare l'ipotesi di Langherhans, Chiari ecc.

Riassumendo ora lo svolgimento degli studî sull'etiologia di questa affezione, conviene ammettere che fra le teorie emesse principalmente due oggi si contèndono il campo: la chimica e la microbica. La prima, riferentesi all'azione necrosante del succo pancreatico, ha buoni argomenti d'appoggio, ma lascia pur sempre adito ad alcune obbiezioni; dato infatti che in condizioni fisiologiche il parenchima pancreatico non è attaccabile dal suo secreto, rimane oscura nella maggior parte dei casi quale sia l'alterazione precedente, che ha permesso il processo d'autodigestione: è vero che talvolta fu trovato un calcolo, una stasi di secreto, un'alterazione vasale, ma assai piu di frequente non fu rinvenuta alcuna lesione preliminare. Oltre a ciò la necrosi del grasso si palesa sempre in forma di focolai rotondi e non di focolai lineari, come dovrebbe avvenire se il fermento si diffondesse per via sanguigna o linfatica. Ed ammesso pure che il secreto possa talora versarsi liberamente nell'addome, non si comprende bene, perchè esso non determini una necrosi generale del grasso, ma spieghi invece un'azione elettiva su determinati punti. Anche la teoria infiammatoria, legata ad un agente infettivo, lascia finora non poche lacune ed incertezze: in molti casi fu ommesso un accurato esame batteriologico ed in altri il reperto fu vario e non sempre attendibile: oltre a ciò non fu, si può dir mai, riprodotto sperimentalmente col

batterio isolato il quadro della malattia dell'uomo, cosicchè la teoria microbica fu piuttosto una logica supposizione che un fatto ben dimostrato. Malgrado quindi l'assidua indagine di molti studiosi è da ritenere, che la ricerca etiologica della necrosi del pancreas e del grasso è pur sempre un problema aperto agli studi e alle osservazioni.

Nel corrente anno mi si offerse occasione di studiare dal lato anatomo-patologico un caso di questa singolare malattia ed il reperto ottenuto mi parve interessante e meritevole di una breve esposizione.

Si trattava di un individuo di 45 anni circa, proveniente dalla Clinica Medica di Torino, ove fu oggetto di studio da parte del chiariss. prof. Bozzolo. Dalla sua pregevole pubblicazione (44) tolgo alcuni interessanti dati clinici. La malattia si iniziò con dolori vivi e insistenti alla regione epigastrica, dolori che dopo qualche ora andavano attenuandosi, per rinnovarsi nei giorni seguenti: al terzo o quarto accesso riparò all'ospedale, ove fu riscontrata temperatura di 39°, polso piccolo, alvo chiuso, ventre teso, meteorico, dolentissimo: somministrato un purgante, si attenuarono i sintomi intestinali, ma persistette la temperatura febbrile oscillante fra i 38° e i 39°: alcuni giorni dopo, malgrado l'alvo fosse aperto, si ebbero nuovamente brividi di freddo e la ricomparsa dei dolori addominali, più accentuati in corrispondenza della regione epigastrica: il ventre divenne di nuovo tumido, globoso, resistente, comparvero conati di vomito, depressione generale, nel mentre la temperatura si manteneva sempre presso i 39°: con questi sintomi l'ammalato venne a morte dopo oltre un mese di malattia. L'esame delle orine nei primi giorni del male dimostrò la presenza di abbondante quantità di zucchero: questo però andò sempre diminuendo finchè scomparve del tutto. Costantemente negativa la ricerca di calcoli nelle feci.

L'autopsia praticata l'otto marzo, dopo circa 30 ore dalla morte, diede il seguente reperto. Sviluppo scheletrico regolare: costituzione robusta: masse muscolari bene sviluppate: molto abbondante il pannicolo adiposo sottocutaneo ed in generale tutti i depositi naturali del grasso. Nulla alla calotta cranica. Dura

madre normalmente tesa e lucida: lungo il seno longitudinale, aderenti alla dura, esistono due piccoli osteomi. Pie meningi facilmente svolgibili e dapertutto sottili e trasparenti. Arterie del circolo del Willis immuni da ateroma. Le circonvoluzioni cerebrali sono ben conformate, non atrofiche, nè appiattite: i ventricoli laterali con poco liquido trasparente. La sostanza cerebrale è consistente, un po' congesta. Il cuore è di volume normale; il sangue contenutovi è in gran parte fluido con qualche gocciolina di grasso: il pericardio e l'endocardio dapertutto lisci e trasparenti: nessuna lesione degli orifici e delle valvole: il miocardio piuttosto floscio, scolorito, in degenerazione torbida. I polmoni sono liberi da aderenze: i margini toccano i limiti consueti: notevole ipostasi alle basi con aree bluastre di atelettasia: scarso siero schiumoso nei bronchi: vuote le arteri polmonari. All'apertura della cavità addominale le anse del colon appaiono moderatamente distese da gas; semivuote ed in parte accasciate quelle del tenue, all'infuori del duodeno, che è pure disteso da gas. Abbondante il grasso sottoperitoneale. Nella pelvi pochi centimetri di liquido siero-emorragico. In tutto l'ambito del peritoneo viscerale, ma con prevalenza nel grande e piccolo omento, nei dintorni del pancreas e alla radice del mesenterio, si trovano disseminatamente dei focolai biancastri, opachi, umidi, di varià età e di varia estensione, ora piccoli come una capocchia di spillo, ora più grandi fino ad una moneta da cinque centesimi. Questi focolai sono notevolmente rammolliti, cosicchè passandovi sopra con la costa del coltello, se ne asporta una poltiglia densa e omogenea come di sostanza necrotica: hanno sempre forma rotondeggiante e di solito si mantengono superficiali, non approfondandosi oltre il tessuto grasso sotto peritoneale e si delimitano abbastanza nettamente dal tessuto circostante per un alone più scuro. La milza è assai voluminosa, circa due volte la norma: la capsula, tesa e liscia, lascia trasparire il colorito rosso intenso dell'organo: la polpa protrude sulla superficie di taglio e si mostra abbondante, fluente, di colorito rosso-scuro; l'apparato trabecolare è poco visibile. I reni occupano la sede consueta: sono scoloriti e flacidi: la capsula si svolge facilmente: la sostanza corticale è torbida, pallida, con qualche screziatura giallastra: la midollare è un po' congesta: nulla di patologico nei bacinetti, ureteri e vescica. Integro l'apparato genitale. I gangli mesenterici sono piccoli: l'intestino crasso è indifferente: il tenue in corrispondenza della porzione discendente e inferiore del duodeno si presenta pallido, con la mucosa un po' tumida, ricoperta da catarro e sollevata in alcuni punti da bollicine di gas: scarso catarro dello stomaco con leggero stato mammellonato della mucosa. Il fegato è di poco aumentato di volume, con bordi rotondeggianti e parenchima scolorito e grasso. La cistifellea contiene bile densa e alcuni calcoli

di colestearina: la porta ed i tronchi biliari sono assolutamente normali: non dilatato il coledoco e perfettamente pervia la papilla di Vater: presso di questa pare di rilevare una piccola abrasione superficiale. Il pancreas mantiene i suoi normali rapporti con gli organi vicini ed è pure di volume e di forma normali, ma appare diminuito di consistenza, di un colore rosso-bruno alternato da aree più chiare, e alla superficie del taglio non lascia più riconoscere la sua caratteristica struttura acinosa, ma mostra un parenchima omogeneo, asciutto, irregolarmente chiazzato di punti scuri: il dotto Wirsungiano, esaminato fino al suo sbocco, non si mostra dilatato, non aderente ai tessuti vicini, non contenente calcoli o altri corpi estranei. Il grasso peritoneale intorno al pancreas è particolarmente disseminato di numerosi focolai di necrosi, i quali tendono quasi ad isolarlo dalle sue connessioni con gli organi circostanti come se fosse un sequestro. Le capsule soprarenali sono in via di rammollimento. L'aorta in corrispondenza dell'arco mostra qualche placchetta di ateroma: la porzione rimanente è normale come pure i suoi tronchi principali.

Riassumendo: necrosi a focolai del grasso peritoneale: degenerazione e necrosi del pancreas: tumore acuto di milza: degenerazione torbida del cuore: torbido-grassa dei reni e del fegato.

Tale reperto s'accordava nelle sue linee generali col quadro anatomo-patologico di quella forma conosciuta appunto col nome di necrosi del pancreas e del grasso, per cui, nel discusso dibattito sulla etiologia di questa affezione, le nostre ricerche furono indirizzate a studiare possibilmente la causa a cui essa era legata. Nel caso presente l'indagine anatomica faceva senz'altro escludere le alterazioni determinanti un impedimento meccanico al deflusso del secreto pancreatico: non esistevano infatti tumori nè altri fatti di compressione lungo il decorso del coledoco, non infiammazioni catarrali e adesive, non stenosi, non litiasi: esistevano, è vero, alcuni piccoli calcoli nella cistefellea, ma essi apparivano del tutto indifferenti e non lasciavano certo sospettare, che si fossero impegnati nel dotto cistico e coledoco ed avessero anche temporaneamente ostacolato lo scolo della bile e per via indiretta quello del pancreas: i dotti epatici e cistici apparivano infatti integri, il fegato non itterico, il Wirsungiano punto dilatato. Erano pure da escludersi lesioni vascolari, traumi e qualunque altra alterazione invocata come causa di stasi. Altri elementi ci

parevano invece degni di considerazione, come quelli che ci potevano guidare su più giusta via: la lesione a focolaio del grasso, l'aspetto del pancreas, il tumore acuto di milza, la degenerazione dei reni e del fegato, la presenza della febbre ed il complesso del decorso clinico ci sembrava tradissero piuttosto un'origine infettiva ed abbiamo perciò voluto tentare alcune ricerche in questo senso. Dapprima furono istituiti esami batteriologici preliminari sul pancreas, grasso necrotico, milza e sangue del cuore: facendo preparati per distensione col succo di questi organi, abbiamo riscontrato costantemente la presenza di un bacillo allungato, diritto o un po' flessuoso, che si dimostrava talora isolato, talora riunito in catenelle di 2-3-4 elementi, che aveva estremi leggermente arrotondati e resisteva benissimo al Gram: la forma predominante misurava 3-4 μ., ma non ne mancavano altre più allungate, che raggiungevano i 5-6-7 μ: oltre a ciò si trovavano non infrequentemente delle forme involutive, date da bacilli che non si coloravano omogeneamente, ma presentavano dei tratti irregolari, come un po' erosi, non rifrangenti, che contenevano detriti di sostanza cromatica: con le note colorazioni specifiche non fu mai rinvenuta nè una capsula nè la presenza di spore. In ripetuti esami fu questa l'unica forma batterica riscontrata: essa si presentava più abbondante nel pancreas e nel sangue, un po' più scarsa nei focolai di necrosi del grasso e del tutto rari nella milza.

Allo scopo di procedere alla identificazione del microrganismo, furono da questi organi approntate colture sui vari terreni nutrizi e poste nel termostato a 37° : ma, malgrado la notevole quantità del materiale seminato, non si ottenne anche dopo due giorni lo sviluppo di alcuna colonia. Sospettando allora che il germe in parola appartenesse al gruppo degli anaerobi, furono modificate e rinnovate le colture precedenti e sottratto sia con la pompa ad acqua, sia con mezzi chimici l'ossigeno atmosferico; si ottenne allora su tutti i terreni lo sviluppo di un solo tipo di colonia e di batterio con i seguenti caratteri:

Brodo comune: crescita scarsa: a partire dalla 24-28ma ora comincia a comparire un leggiero intorbidamento, che si fa

un po' più denso e diffuso nelle ore successive e s'accompagna allo sviluppo di bollicine di gas: verso il terzo giorno l'intorbidamento va sedimentando, scompare lo sviluppo di gas e si ha uno strato di vario spessore limpido e trasparente.

Brodo-siero: lo sviluppo è molto più abbondante e rapido ed ha luogo anche in quei casi, in cui nel brodo semplice non s'ottiene alcuna crescita.

Gelatina: a 22° lo sviluppo è molto lento e comincia solo dopo tre o quattro giorni: lungo il canale d'innesto compaiono allora delle piccole sfere a contorni sfumati e poco definiti, che vanno confluendo e danno luogo alla lenta fusione del mezzo e alla formazione di qualche bollicina di gas.

Agar: a 37°, dopo uno o due giorni, si sviluppa lungo l'infissione una striscia bianchiccia, data da colonie rotondeggianti, a contorno un po' frangiato e superficie leggermente granulosa, che crescono poco in estensione e non diventano mai molto grandi; anche qui si ha formazione di bollicine di gas, che rompono l'agar e permettono l'estendersi della coltura nelle fessure formatesi. In superficie lo sviluppo è assai stentato e più spesso manca del tutto; coll'aggiunta di siero la crescita si fa rapida e rigogliosa. La produzione di gas si fa invece più abbondante nei mezzi glucosati, nei quali si osservano numerose e profonde spaccature, che fendono il mezzo in ogni senso.

Su patata non si ha sviluppo colturale appariscente; nel latte si ha precipitazione di caseina.

I preparati microscopici allestiti da queste colture mostrano il bacillo descritto in forma di bastoncini un po' più corti e tozzi che non nel cadavere, quasi sempre isolati, di rado disposti in due o tre articoli, sia a formare una linea retta sia più spesso un angolo ottuso: si colora bene con tutte le consuete soluzioni coloranti e tiene benissimo il Gram. Anche nelle colture si osservano dopo 6 o 7 giorni la comparsa di forme involutive, talora ricurve o ingrossate, più spesso frammentate ed erose, con spazi irregolari contenenti detriti di cromatina. In nessun momento dello sviluppo colturale fu possibile osservare la comparsa di spore, sebbene si siano esaminati comparativamente vari campioni prove-

nienti da terreni diversi, a vario grado di alcalinità, dalle prime ore fino alla terza settimana. Il fatto si dimostrava in armonia con la sua poca resistenza al calore; furono infatti portate colture a diversa età di sviluppo in un bagno maria alla temperatura di 60° e dopo tre ore se ne otteneva la completa sterilizzazione. Nei mezzi artificiali la vitalità del microrganismo è assai labile, cosicchè dopo otto o dieci giorni i trapianti rimangono per lo più sterili; solo nei mezzi con siero, tenuti al riparo dall'aria, essa si mantiene più a lungo, sebbene non oltrepassi mai i 20-25 giorni. Quanto alla motilità essa era assai limitata e dopo qualche minuto di esposizione all'ossigeno atmosferico scompariva del tutto.

Questi i principali caratteri morfologici e colturali del microrganismo isolato: da soli essi non ci autorizzavano però ad esprimere un sicuro giudizio sulla sua importanza, nè a trarre deduzioni etiologiche nei riguardi della necrosi grassa e pancreatica, onde, ad avvalorare l'ipotesi di un supposto nesso con l'affezione in parola, siamo passati a studiare le alterazioni istologiche da esso provocate nel cadavere e a tentarne la riproduzione sperimentale sugli animali da laboratorio. Accenneremo brevemente alle prime. Il pancreas, che già all'esame microscopico appariva gravemente leso, mostrava all'esame istologico le più profonde alterazioni. Quasi tutti gli elementi ghiandolari avevano perduta qualunque traccia di struttura e non permettevano più una netta distinzione del protoplasma e del nucleo, nè un chiaro riconoscimento della loro individualità: le cellule degli acini, perduti i contorni e spesso la forma, tendevano a staccarsi dalla membrana basale e a fondersi in un insieme omogeneo, che assumeva diffusamente i colori acidi, finchè, ridotte ad un piccolo blocco indistinto, cadevano nel mezzo dell'acino o venivano portate eccentricamente verso la parete: ne risultava così anche una notevole alterazione nella struttura della ghiandola, la quale non appariva più come un insieme regolare di tubuli posti l'uno accanto all'altro, ma come una serie di piccoli ammassi informi disposti disordinatamente in mezzo a fasci di connettivo: gli isolotti del Langerhans non erano affatto riconoscibili, nè si potevano più differenziare le diverse parti dei condottini

escretori. Anche il connettivo di sostegno seguiva la stessa sorte dell'elemento ghiandolare ed appariva privo di nuclei e del normale aspetto fibrillare: i fasci erano assottigliati, rotti, spesso fusi in un ammasso granulare, disposti irregolarmente e formanti talora delle piccole lacune: fra i fasci connettivi si notavano qualche volta dei focolai di infiltrazione parvicellulare e delle piccole effusioni di sangue variamente alterato. I vasi pure non presentavano quasi più traccia di struttura.

Il tessuto adiposo, interposto abbondantemente fra i lobuli ghiandolari, mostrava una profonda trasformazione delle gocciole del grasso, le quali apparivano ora in aspetto di sfere granulose, ora di minutissime goccioline colorate debolmente dall'ematossilina, ora, ulteriormente trasformate, in forma di cristalli d'acidi grassi sparsi in gran numero per tutto il tessuto: talvolta poi, scomparsa la membrana cellulare, il tessuto adiposo si fondeva in una massa più grande, formata di zolle irregolari e granulose, di sfere quasi jaline e più che tutto di vari detriti, che coprivano ogni ricordo dell'antica struttura.

In questo tessuto abbiamo ricercato il microrganismo già rinvenuto nell'esame a fresco e con adatte colorazioni ci fu facile dimostrarne la presenza in molti punti dell'organo: esso non era di solito raccolto in ammassi in punti determinati, ma si presentava diffusamente, senza particolare distribuzione, sia nel tessuto interstiziale che nel parenchima: più spesso si incontravano esemplari isolati, più di rado catene di due o tre individui presentanti sovente forme involutive.

I focolai più vasti disseminati nel grasso peritoneale, sia intorno al pancreas, sia nel mesenterio, sia nell'omento, ripetono in proporzioni maggiori lo stesso tipo di lesione del grasso interacinoso e come quello mostravano le varie metamorfosi regressive delle cellule adipose sino alla loro necrosi completa: nei focolai più vasti spesso nelle parti centrali non era più distinguibile alcuna struttura, ma solo si vedeva un detrito amorfo, che sostituiva ogni traccia di tessuto: verso la periferia si potevano riconoscere elementi meno alterati ed infine nelle parti più estreme si trovava una zona di infiltra-

zione leucocitaria, che andava isolando il focolaio necrotico dalle parti vicine. Sempre in questi focolai abbiamo riscontrato il bacillo dianzi descritto.

La milza presentava istologicamente il quadro di una splenite acuta, quale si incontra in molte forme infettive: non ci tratterremo in una descrizione particolareggiata e ricorderemo solo che i vasi, sopratutto le vene ed i capillari, erano dilatati, ripieni di globuli rossi e che esisteva una notevole iperplasia della polpa con grande ricchezza di linfociti e di grosse cellule incolori: scarsi i leucociti e rarissime le cellule pigmentifere e globulifere: i follicoli molto evidenti ed in via di proliferazione. Anche qui si riscontravano, sebbene in scarso numero, i bacilli già noti.

Cospicue e profonde alterazioni mostrava il rene nella sua parte epiteliale: esse si improntavano ad un carattere nettamente degenerativo ed andavano da una leggera tumefazione torbida alla degenerazione e alla necrosi incipiente degli elementi: colpivano diffusamente tutto il parenchima, accentuandosi di preferenza nei tubuli contorti, ove con reattivi osmici si mettevano in rilievo numerose goccioline di grasso e talora, a lesione più avanzata, si vedevano scomparire i nuclei ed i contorni della cellula per dar luogo ad una massa omogenea indistinta. I glomeruli non presentavano essudato intracapsulare, ma solo tumefazione degli endoteli del gomitolo e delle capsula. Mancavano focolai di infiltrazione parvicellulare ed altri segni di reazione infiammatoria. Positiva la ricerca del bacillo descritto.

Nel fegato si trovava pure una diffusa degenerazione torbida e grassa del parenchima e la presenza di rari esemplari del nostro microrganismo.

Infine nel duodeno l'epitelio si mostrava in gran parte disfatto e caduto e la sottomucosa e gli strati superficiali della muscolare apparivano in molti punti privi di struttura e di colorabilità, e venivano a formare delle aree più o meno estese di mortificazione e talora per caduta di esse davano luogo a delle piccole erosioni. Nella sottomucosa per divaricamento del tessuto cellulare si originavano delle piccole cavità, corrispondenti alle cisti gassose già osservate all'esame

macroscopico. Di mano in mano che si passava nella porzione sottostante verso il digiuno, l'intestino riprendeva l'aspetto istologico normale, il quale si manteneva poi intatto fino all'ultimo tratto. Difficile tornava qui a parlare del contenuto batterico, inquantochè la flora che si raccoglieva sulla superficie della mucosa duodenale era varia e non consentiva un approssimativo differenziamento delle diverse forme: quanto però è lecito affermare si è che negli strati profondi del duodeno esisteva un bacillo, che morfologicamente appariva eguale a quello riscontrato nel pancreas e negli altri visceri.

Queste in succinto le principali alterazioni istologiche riscontrate nel cadavere, alterazioni che nel complesso della loro fisonomia ci pareva deponessero favorevolmente ad un'origine infettiva. Più decisivi e concludenti furono però gli esperimenti intrapresi sugli animali, i quali portarono un importante contributo all'etiologia di questo processo. Con una piccola porzione del grasso necrotico, tolta asetticamente dal cadavere, venne inoculata una cavia nel sottocutaneo addominale, avvertendo di portare il materiale d'innesto in un punto lontano da quello della ferita praticata. Dopo un paio di giorni nel sito dell'inoculazione la pelle divenne più calda, spessa e pastosa, poi si fece aderente al tessuto sottostante e cominciò a presentare una piccola area giallo-scura di mortificazione: questa s'andò estendendo in superficie fino a raggiungere la grandezza di una moneta da due centesimi e divenne poi una vera escara necrotica: l'animale andò mano a mano deperendo e dopo 14 giorni venne a morte con grave marasma. Sollevata allora la pelle dell'addome intorno all'area necrotica ed allestiti preparati e colture con un po' d'essudato, che si trovava sotto di essa, si potè dimostrare facilmente la presenza del noto bacillo: l'escara interessava tutti gli strati della cute, il connettivo sottocutaneo ed il piano superficiale dei muscoli addominali, e si delimitava abbastanza nettamente dalle parti circostanti per mezzo di un alone infiammatorio. Dal lato istologico il fatto fondamentale era dato dalla necrosi più o meno avanzata dei vari elementi compresi nell'ambito di essa, nel mentre l'essudazione leucocitaria era piuttosto scarsa e limitata alla zona di confine. Negli organi interni non abbiamo

rinvenuto lesioni notevoli, ma le note comuni al grave marasma: atrofia e pigmentazione dei visceri, scarsi fatti degenerativi nel fegato e reni, ecc.

Questi esperimenti furono proseguiti su più vasta scala con le colture ritratte dal cadavere, cercando di accostarci maggiormente alla riproduzione sperimentale del quadro anatomo-patologico della necrosi del pancreas e del grasso: furono provate varie vie di infezione, ma sopratutto la sottocutanea e quella intraparenchimatosa nel fegato e nel pancreas. Due cavie furono iniettate sotto la cute dell'addome ed un'altra nel peritoneo con 1 c. c. di coltura in brodo di 48 ore: una delle prime venne a morte dopo due giorni, presentando localmente nel punto d'innesto un po' di edema e di scollamento della pelle e negli organi interni un discreto tumore di milza: nel liquido dell'edema si rinvennero i bacilli già noti; negli organi interni e nel sangue le colture diedero invece risultato negativo. Istologicamente si trovò uno scarso essudato di leucociti con mortificazione del connettivo sottocutaneo ed interstiziale e varii fenomeni regressivi di alcuni fasci muscolari superficiali. Le altre due cavie dopo un periodo di malessere si riebbero alquanto, ma finirono dopo circa 18 giorni per marasma.

Con le colture ottenute dalla cavia venuta a soccombere, si trattarono egualmente altri due animali, adoperando la dose di 3|10 di c. c.: ambedue vennero a morte nello spazio di 14-18 ore senza presentare edema, ma invece un più largo scollamento della pelle: mancava la produzione di gas. Anche quì furono negative le colture dal sangue e dai visceri e positive quelle dal sottocutaneo. In seguito questo reperto divenne costante, purchè la dose impiegata non fosse inferiore ai 2|10 di c. c.: qualora l'iniezione fosse più diluita e ripetuta o la coltura di vecchia data, l'animale veniva a soccombere lentamente con un progressivo marasma.

Ma più interessanti per il nostro scopo furono gli esperimenti praticati sul fegato e sul pancreas. Quattro cavie adulte furono legate sul tavolo d'operazione e, messo allo scoperto il fegato con taglio mediano addominale, vennero mediante un sottilissimo ago di siringa iniettate profondamente nel parenchima con qualche goccia di coltura in brodo: due di esse

vennero a morte dopo tre giorni, le altre dopo quattro ed il reperto nei riguardi del fegato fu costante e caratteristico: in corrispondenza dei punti dell'iniezione si rinvennero delle piccole aree irregolarmente rotondeggianti, approfondantisi a tutto spessore nel parenchima, scolorite, opache, asciutte, in cui il fegato aveva perduto il normale aspetto lobulare ed appariva omogeneo e pallido. Un po' di liquido rossigno si trovava nel peritoneo ed in questo scarsi bacilli: negativo il reperto degli altri organi, all'infuori di un moderato tumore di milza. La nostra attenzione fu rivolta di preferenza allo studio istologico delle aree del fegato ora notate, dopo conveniente fissazione e colorazione (v. fig. 1). Si rilevava così che nell'ambito di esse il parenchima epatico aveva subito le più profonde alterazioni, improntantisi tutte un ad carattere nettamente regressivo: infatti, pur mantenendosi quasi intatto il disegno del lobulo e la disposizione della trabecolatura epatica, si vedeva che gli elementi epatici presentavano i vari gradi e le varie forme della metamorfosi regressiva, che dalla picnosi e acromatosi del nucleo andava alla vacuolizzazione intensa del protoplasma, alla plasmolisi e alla cario- e cromatolisi; nelle parti più centrali l'alterazione era molto avanzata e non si osservava che una serie di trabecole rigonfiate e irregolari, in cui non esisteva più traccia di nuclei e di contorni cellulari ed il protoplasma appariva vacuolizzato, trasparente, quasi vitreo: andando eccentricamente verso la zona di confine, compariva qualche nucleo più o meno picnotico e frammentato, si cominciava a disegnare qualche contorno cellulare ed il protoplasma si mostrava torbido, granuloso, ma non vacuolizzato, finchè ancor più in là gli elementi apparivano costituiti quasi normalmente nella loro forma e colorabilità: di solito la zona di confine non era molto ampia ed il passaggio alla parte necrotica avveniva abbastanza rapidamente e con una linea piuttosto netta.

In questa zona si trovava poi una moderata essudazione di leucociti più o meno degenerati, che si addensavano in mezzo alla trabecolatura epatica e pareva andassero limitando tutto intorno la parte alterata da quella ancor sana. Anche i vasi biliari e sanguigni esistenti nella parte centrale parte-

cipavano egualmente al processo e si mostravano disfatti e privi di struttura.

Nell'area descritta abbiamo ricercato in sottili sezioni il nostro bacillo e ci fu facile riscontrarne alcuni esemplari disposti irregolarmente in mezzo alle trabecole alterate. In sostanza adunque l'iniezione del microrganismo nel parenchima epatico determinava direttamente una profonda alterazione di tutti gli elementi compresi nel suo raggio di azione, che si manifestava in forma di una intensa e grave necrobiosi delle cellule epatiche, senza una vera reazione infiammatoria.

Per gli esperimenti sul pancreas abbiamo preferito servirci del cane, dacchè quest'organo è nel cane voluminoso e agevolmente aggredibile e permette una più facile e sicura tecnica operativa: infatti, immobilizzato l'animale e aperta la cavità dell'addome sulla linea mediana, tornò facile sulla guida dello stomaco e del duodeno ritrovare il pancreas e, stirandolo leggermente all'infuori, iniettare in due punti alcune goccie di una coltura in brodo del nostro microrganismo. Nei giorni seguenti all'atto operativo gli animali presentarono un forte malessere con inappetenza e dimagramento, ma tornarono poi a mangiare e andarono rimettendosi: essi vennero sacrificati dopo cinque e sette giorni. All'autopsia il pancreas, in corrispondenza delle praticate iniezioni, si mostrava per un'estensione di qualche centimetro tumido, un po' rammollito, pastoso, privo della caratteristica struttura acinosa e presentante invece una superficie omogenea, pallida e asciutta, interrotta qua e là da qualche area congesta; il peritoneo era intorno arrossato: nulla di notevole negli altri organi.

Istologicamente il quadro offerto dalle aree descritte era dei più interessanti, perchè riproduceva con perfetta identità lo stesso tipo di alterazione data dal pancreas umano (v. fig. 2.): anche quì infatti si riscontrava una necrosi diffusa di tutti gli elementi dell'organo, da quelli degli acini, agli altri dei condotti, ai connettivi, ai vascolari. Le cellule degli acini presentavano una completa plasmolisi, avevano perduta ogni traccia di forma e di contorno e, staccati dalla membrana di sostegno, apparivano come piccoli blocchi indistinti, caduti entro gli spazi limitati dal connettivo: anche il connettivo era egualmente privo di

nuclei e ridotto a fasci irregolari, granulosi, che tendevano ad assumere debolmente i colori acidi: i tubuli escretori non lasciavano più riconoscere alcuna struttura delle cellule e gli elementi vascolari apparivano leggermente dissociati, rigonfiati, senza nuclei, diffusamenti tinti dall'eosina. Il passaggio alla zona sana avveniva quì lentamente per lo spegnersi graduale dell'intensità dello stimolo, cosicchè si potevano seguire i vari stadi di degenerazione della cellula, dal semplice intorbidamento granuloso del protoplasma e dalla picnosi del nucleo fino alla necrosi completa dell'elemento. I fenomeni flogistici erano sempre assai scarsi e si limitavano a piccoli focolai di essudazione leucocitaria, localizzati nel connettivo interstiziale. In questo tessuto si trovavano rari bacilli specialmente verso la zona di confine e nel connettivo interlobulare. Oltre a ciò, a completare l'imagine del quadro descritto, abbiamo riscontrato nel connettivo adiposo interposto fra i lobuli dell'organo, insieme a piccole emorragie e a moderata migrazione di leucociti, la necrosi delle cellule grassose, estrinsecantesi nella stessa forma di quanto abbiamo rilevato nel pancreas umano: anche qui esse si presentavano in aspetto di sfere granulose, vitree, quasi jaline, che spesso si fondevano in una massa omogenea, priva di struttura, ove non si trovava più che un detrito necrotico. Così la lesione sperimentale riproduceva esattamente la lesione istopatologica riscontrata nell'uomo e a questa era, si può dire in ogni particolare, esattamente sovrapponibile.

A complemento delle proprietà biologiche del bacillo isolato abbiamo poi brevemente ricercato se la sua azione fosse legata più alle tossine secrete o ai veleni dei corpi batterici ed abbiamo perciò preparato da un lato dei filtrati di coltura di 2 e di 6 giorni e dall'altro abbiamo raccolto le patine di una candela Chamberland ed, ottenutane un'emulsione acquosa, la abbiamo sterilizzata, sia col calore, sia con cloroformio. I primi si mostrarono del tutto inattivi, anche a dosi elevate, le seconde spiegarono invece sui parenchimi una discreta azione necrosante.

Esaurita così sommariamente l'esposizione analitica di queste ricerche, vogliamo riassumere i fatti fondamentali,

onde cercare di collegarli fra loro e ricostruire il quadro etiologico e patogenetico della lesione studiata.

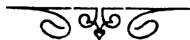
Nel nostro caso si trattava adunque di un individuo polisarcico colpito da particolari sintomi addominali, con febbre elevata e zuccaro nelle orine e che al tavolo anatomico presentava necrosi del pancreas e del grasso, tumore di milza e degenazione del fegato e dei reni. In questa osservazione mancava qualunque dato in rapporto ad una azione necrosante del succo pancreatico: non esisteva ristagno di secreto, non dilatazione dei dotti pancreatici, non alterazioni vasali, non traumi ecc. Abbiamo invece trovato un reperto comune a molte forme infettive e sulla guida di questo abbiamo ricercato un eventuale agente batterico: dal pancreas, grasso necrotico ecc. abbiamo isolato un bacillo strettamente anaerobio, mobile, resistente al Gram, privo di spore, che si sviluppava su tutti i terreni nutritivi, che produceva gas ecc. Ora, se studiamo comparativamente le proprietà morfologiche e colturali di questo microrganismo e lo raffrontiamo con gli altri anaerobii già noti, rileviamo che esso offre alcuni punti di contatto col bacillo dell'edema maligno, ma che se ne allontana per altri caratteri importanti, quali la mancanza di spore, la poca resistenza al calore ecc. Ora nel campo dei bacilli anaerobî dell'uomo esistono ancora discrepanze e incertezze notevoli, particolarmente per quel gruppo comprendente la famiglia dell'edema maligno: io non rifarò qui la storia di questo microrganismo e di quelli ad esso affini (bacillo del pseudo-edema maligno di Sanfelice (45) ed altri descritti da Klein (46), Wicklein (47), Foà e Bonome (48), Novy (49), Fränkel (50) ecc. specialmente in rapporto alla gangrena *foudroyante*), perchè ciò non riguarda strettamente il mio compito e non farei opera utile, se, sulla guida delle mie attuali ricerche, volessi risalire ad uno studio sistematico completo delle forme batteriche di questo gruppo: rimando a tale riguardo ai recenti lavori di Ghon e Sachs (50) e a quello di Kamen (52), ove si trova esposto criticamente gran parte dello stato della questione: a me basta di avere rilevato i caratteri principali del microrganismo che c'interessa, ed i punti comuni con le varie forme che si raggruppano intorno al

bacillo dell'edema maligno. Quello che importa per il nostro caso è l'aver ritrovato questo bacillo nel pancreas e nei focolai necrotici del grasso e sopratutto nell'aver con esso riprodotto sperimentalmente nelle sue linee generali il quadro istopatologico della lesione in parola. Ciò crediamo valga a ribattere l'obbiezione, che ci si poteva fare e che noi stessi ci siamo subito posta, sull'intimo nesso fra il bacillo stesso e l'alterazione riscontrata: se realmente si fosse trattato di una infezione secondaria o di una semplice coincidenza casuale in rapporto ad una emigrazione agonica o cadaverica, non avremmo riscontrato così esattamente la presenza del microrganismo nei focolai descritti, nè avremmo ottenuto una riproduzione sperimentale così fedele e dimostrativa della lesione in discorso. Ci sembra invece che le particolari proprietà biologiche del bacillo stesso stiano a provare la sua importanza nella produzione del quadro morboso e che lo studio istologico e tutto l'insieme della fisionomia della lesione valgano ad avvalorare il nostro asserto.

Lo stato catarrale e necrotico dell'intestino in corrispondenza del duodeno e la presenza in questo tratto — e solo in esso — del bacillo necrosante ci induce poi a ritenere che questa sia stata la prima sede del microrganismo, ove esso, arrivatovi attraverso le vie digerenti superiori, ebbe a trovare le condizioni favorevoli per permanere e svilupparsi: per i rapporti di continuità fra duodeno e condotto Wirsungiano, il bacillo passò in seguito in quest'ultimo e di là per i condotti secondari nel parenchima pancreatico: quivi spiegò più intensamente la sua azione e determinò progressivamente la necrosi diffusa di tutto l'organo: da questo focolaio principale il bacillo si diffuse attraverso i vasi sanguigni o linfatici nel peritoneo viscerale, dando origine alla formazione di altrettanti focolai metastatici secondari e determinando pure la necrosi circoscritta del tessuto grasso peritoneale: così si spiega l'aspetto, la forma e la localizzazione dei focolai descritti. È possibile che il suo passaggio nel sangue ed in altri visceri dell'organismo, riscontrato sul cadavere, sia dovuto, più che ad una setticoemia, ad un fatto degli ultimi momenti della vita o delle prime ore della morte: noi non

abbiamo sicuri argomenti per deciderlo, tanto più che non furono istituite ricerche sul vivo nè immediatamente dopo l'exitus. Sulla base dei dati sperimentali ci parrebbe però più probabile ammettere piuttosto una migrazione agonica o postmortale che non una setticoemia, poichè negli animali di esperimento non abbiamo riscontrato cogli esami colturali una rapida invasione nel sangue e solo in una cavia abbandonata a sè abbiamo trovato parecchie ore dopo la morte un passaggio del bacillo nel sangue del cuore.

Concludendo, conviene adunque ammettere che nel presente caso l'etiologia del processo è legata essenzialmente alla presenza di un agente batterico, il quale per le sue particolari proprietà biologiche ha determinato la necrosi del parenchima pancreatico e del grasso peritoneale. Con questo non si viene ad escludere che in altri casi possano intervenire altri momenti causali e sopratutto che si abbia a riconoscere nel succo pancreatico un fattore importante per l'origine del processo: noi sappiamo che la stessa alterazione anatomica può essere prodotta da cause diverse ed è possibile che l'etiologia di questa affezione non sia unica, ma in rapporto ora ad una causa chimica, ora microbica. Giova però aver ora richiamata l'attenzione sull'etiologia batterica, onde altre ricerche sistematiche vengano intraprese su questo indirizzo e possano dimostrare i rapporti intercedenti fra la necrosi del pancreas e del grasso e l'azione di alcuni microrganismi dotati di proprietà necrosanti.



BIBLIOGRAFIA

1. Oser, Die Erkrankungen des Pancreas. Nothnagel's spec. Path. und Therapie. Bd. 18. Wien 1898.
2. Katz u. Winkler. Die multiple Fettgewebsnekrose. Berlin 1899.
3. Truhart, Pancreas-Pathologie. Multiple abdominale Fettgewebsnekrose. Wiesbaden 1902.
4. Balser, Ueber Fettnekrose, eine zuweilen tödliche Krankheit des Menschen. *Virchow's Archiv*, Bd. 90.
5. Chiari, Ueber die sogenannte Fettnekrose. *Prager med. Wochenschr.*, 1883.
6. Ziegler, Lehrbuch der allgem. Pathologie u. pathol. Anatomie.
7. Warthin, *Philadelphia med. Journ.*, 1898.
8. Marek, Fettgewebsnekrose des Pancreas. *Deutsche Zeitschr. f. Thiermedicin.* Bd. 22, 1897.
9. Ponfick, Ueber abdominale Fettnekrose u. Pankreasnekrose. Versammlg. d. Gesellsch. deutscher Naturforscher 1896.
10. Fripp and Bryant, Case of acute haemorrhagic pancreatitis. *Lancet*, 1898.
11. Leonhardt, Die Pathogenese der Entzündung der Blutungen und der multiplen Fettgewebsnekrose. *Virchow's Archiv*, Bd. 162.
12. Liebmann e Cominotti, citato da Truhart.
13. Fitz, Acute pancreatitis. *Boston med. and surg. journal*, 1889 e 1892.
14. Simon and Stanley, Acute pancreatitis. *Lancet*, 1897.
15. Langerhans, Ueber multiple Fettgewebsnekrose. *Virchow's Archiv*, Bd. 122 e Festschrift f. R. Virchow. Berlin 1891.
16. Chiari, Ueber die Beziehungen zwischen der Autodigestion des Pancreas und der Fettgewebsnekrose. *Verhandl. d. deutschen patholog. Gesellchaft*, 1892.
17. Blume, Zur Frage der intravitalen Selbstverdauung des Pancreas. Beitrag z. wissenschaftl. medic. Festschr. zur Naturforschervers. in Braunschweig, 1897.
18. Pförringer, Ueber die Selbstverdauung des Pancreas. *Virchow's Archiv*, Bd. 158.
19. Marchand, *Berliner klin. Wochenschr.*, 1890.
20. Laup, Beiträge zur Pathologie des Pancreas. Dissert. Göttingen, 1896.

21. Simmonds, Disseminierte Fettgewebsnekrose nach Pancreaszerreissung. Ref. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1902.
22. Schmidt, Ueber das Verhältniss der Fettgewebsnekrose zu den Erkrankungen des Pancreas. *Münch. med. Wochenschr.*, 1900.
23. Körte, Die chirurgischen Krankheiten u. die Verletzungen des Pancreas. Deutsche Chirurgie, Bd. 45d. Stuttgart 1898.
24. Fitz, Acute pancreatitis. *Boston med. and surg. journal.*, 1892.
25. Rolleston, Fat necrosis and its association with pancreatic lesion. *Transact. of the patholog. society of London*, 1893.
26. Opie, The relation of cholelithiasis to disease of the pancreas and to fat necrosis. *Americ. journal of the med. sciences*, 1901.
27. Japha, Fettgewebsnekrose u. Cholelithiasis. Dissert. Königsberg, 1901.
28. Köster, Ueber den Zusammenhang zwischen Choletithiasis und Fettnekrose. Dissert. Greifswald.
29. Evans, A report of 4 cases of fat necrosis in connection with gallstones. *Journal of the amer. medic association*, 1901.
30. Hlava, Pancréatite hémorrhagique et la nécrose du tissu adipeux. *Arch. bohèm.*, cit. da Truhart.
31. Langerhans, Experimenteller Beitrag zur Fettgewebsnekrose. Festschrift. f. R. Virchow, 1891.
32. Matthes, Untersuchungen ueber die Pathogenese, ecc. *Ziegler's Beiträge*, Bd. 13.
33. Hildebrand, Ueber Experimente am Pancreas zur Erzeugung von Fettnekrose. *Ctrbl. f. Chirurgie*, 1895.
34. Dettmer, Experimenteller Beitrag zur Lehre von den bei Pancreatitis haemorragica beobachteten Fettnekrosen. Dissert. Göttingen, 1895.
35. Körte, Beitrag zur chirurgischen Behandlung der Pancreasentzündungen nebst Experimenten. *Berliner Klinik*, 1896.
36. Milisch, Esperimenteller Beitrag zur Lehre von dem Zusammenhang entzündlicher Pankreaserkrankungen, ecc. Dissert. Berlin, 1897.
37. Flexner, On the occurrence of the fat splitting ferment ecc. Ref. *Ctrbl. f. pathol. Anatomie*, 1898.
38. Blume, Zur Frage der intravitalen Selbstverdauung des Pancreas. Beitrag z. wissenschaftl. medic. Festschr. zur Naturforschervers. in Braunschweig, 1897.
39. Williams, Experimental fat necrosis ecc. *Journal of experiment. med.*, 1898.
40. Opie, Experimental disseminated fat necrosis. *Johns Hopkins Hosp.* Rep. Vol. IX.
41. Katz e Winkler, V. luogo citato.
42. Hlava, Hémorrhagie, inflammation et gangrène du pancreas, cit. da Truhart.

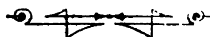
43. **Hildebrand**, Neue Experimente zur Erzeugung von Pancreatitis haemorragica. *Archiv f. klin. Chirurgie*, Bd. 57.
44. **Bozzolo**, Caso di necrosi grassa con necrosi pancreatica. *Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino*, 1904.
45. **Sanfelice**, *Annali dell'Istituto d'Igiene di Roma*, 1882.
46. **Kley**, Ein neuer Bacillus des malignen Oedems. *Ctrbl. f. Bakteriologie*, Bd. X.
47. **Wicklein**, Drei Fälle von Gasgangrän. *Virchow's Archiv*, Bd. 125.
48. **Foà e Bonome**, *Zeitschr. f. Hygiene*, Bd. V.
49. **Novy**, Ein neuer anaerober Bacillus des malignen Oedems. *Zeitschr. f. Hygiene*, Bd. 17.
50. **Fränkel**, Ueber di Aetiologie der Gasphlegmonen. *Ctrbl. f. Bakteriologie*, Bd. 13 e *Zeitschr. f. Hygiene*, Bd. 40.
51. **Ghon u Sachs**, Beiträge zur Kenntnis der anaeroben Bakterien des Menschen. *Ctrbl. f. Bakteriologie*, Bd. 35.
52. **Kamen**, Zur Aetiologie der Gasphlegmone. *Ctrbl. f. Bakteriologie*, Bd. 35.



Spiegazione delle figure

Fig. 1. — Necrosi sperimentale del fegato di cavia in seguito ad iniezione parenchimatosa di qualche goccia di coltura del microrganismo descritto: a destra si trova l'area necrotica, in cui è ancora conservato il disegno della trabecolatura epatica, ma ove le cellule sono tutte degenerate e necrotiche.

Fig. 2. — Necrosi sperimentale del pancreas di cane per iniezione parenchimatosa dello stesso microrganismo: le cellule degli acini e dei tubuli, i vasi ed il connettivo di sostegno sono necrotici: a destra isola di cellule adipose pure necrotiche.



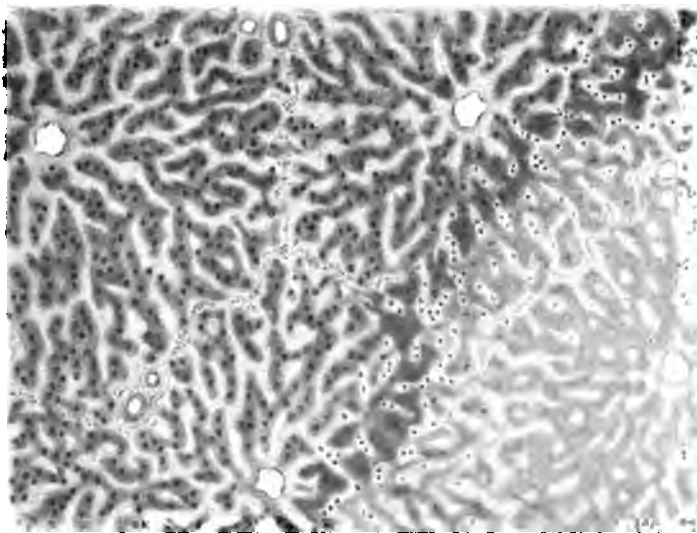


Fig. 1

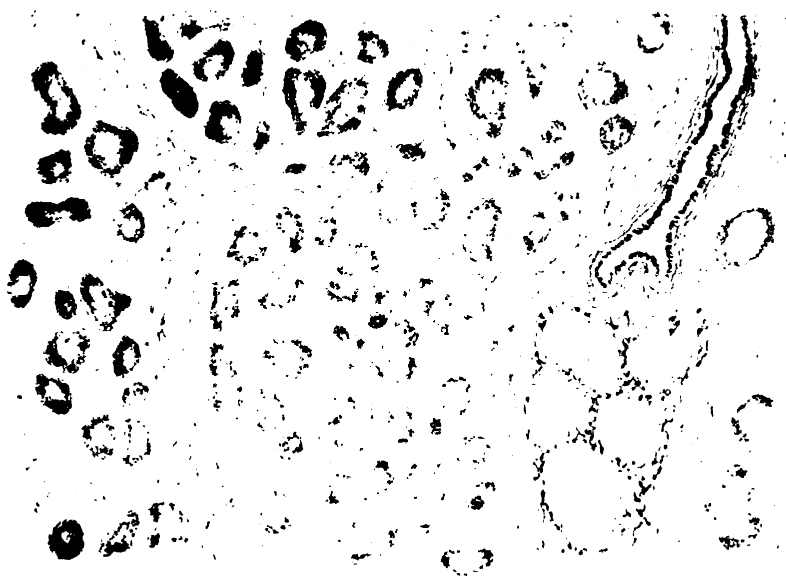


Fig. 2

Stabilimento Tipografico G. Capella - Ciriè

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXVIII. N. 38.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Torino
(diretto dal Prof. P. Foà)

Dottor **Egidio MORANDI**

RICERCHE SULL'ISTOLOGIA NORMALE E PATOLOGICA DELL'IPOFISI

Flesch e Dostojewski differenziarono nel tessuto ghiandolare dell'ipofisi due sorta di elementi epiteliali, gli uni dotati di minima affinità per le sostanze coloranti e detti per questo cromofobi, gli altri intensamente tingibili e granulosi e distinti col nome di cromofili.

Lothringer e Schönemann, pur confermando i precedenti reperti, divisero le cellule cromofili in eosinofili e cianofili, a seconda che il loro protoplasma si tingeva piuttosto in rosso o piuttosto in azzurro, trattato con le soluzioni di ematossilina ed eosina.

Anche Comte, Thom e, proprio in questi ultimi tempi, Erdheim accettarono in massima questa classificazione e descrissero elementi piccoli, non granulosi, cromofobi ed elementi più grandi, più granulosi, cromofili, suddivisi in eosinofili e cianofili.

Saint Remy per il primo applicò il metodo Altmann e descrisse delle cellule a granulazioni fucsinofili accanto ad altre forme cellulari il cui protoplasma si tingeva con l'acido picrico.

Egli ritenne le prime cellule fucsinofili corrispondenti alle cromofili di Flesch, le seconde corrispondenti alle cromofobe.

Alcuni anni dopo, il Benda ritornò sopra tale argomento valendosi di un metodo speciale che egli stesso introdusse nella tecnica microscopica. Trovò delle cellule pallide, racchiudenti una minima quantità di granuli tinti col bleu di

toluidina (acidofili) e non esitò ad identificarle con le cromofobe di Flesch e di Dostojewski; poi delle cellule gremite di tali granuli azzurri e che egli ritenne genericamente corrispondenti alle cromofili intese nel senso dei medesimi autori, ed infine degli altri elementi, grossi, ricchi di granuli minuti, tinti in rosso dal sale sodico dell'alizarina e che egli considerò come uguali, alla varietà cianofila di Schönemann e di Lothringer.

Nei primi mesi di quest'anno Launois e Mulon riassunsero i risultati di alcune loro ricerche condotte sulle varietà cellulari dell'epitelio ghiandolare ipofisario, studiate, genericamente, coi soliti metodi di colorazione: (emateina-eosina v. Gieson ecc.); specificamente con l'ematossilina ferrica dell'Heidenhain, e con la soluzione di violetto di Metile in acqua di anilina, consigliata da Bizzozero.

Essi distinsero:

a) delle cellule *eosinofili*, piccoli elementi a nucleo rotondo vivamente cromofilo, talvolta doppio o polimorfo-circondato da poco protoplasma omogeneo;

b) delle cellule *cianofili* in cui il protoplasma si tinge in viola pallido sotto l'influenza dell'emateina-eosina, e di cui alcune hanno protoplasma *omogeneo* e rassomigliano alle più grosse delle eosinofili, da cui differiscono solo per la diversa affinità tintoriale, altre invece sono *ricche di granuli* tingibili elettivamente in viola col metodo Bizzozero ed hanno diametri maggiori;

c) delle cellule costantemente granulose tingibili specificamente con l'ematossilina ferrica dell'Heidenhain e per questo denominate tra loro *siderofili*. Tali cellule siderofili sono distinte in tre categorie morfologiche.

Una *prima* categoria, è rappresentata da un nucleo rotondo, scuro, poco voluminoso, circondato da scarso alone protoplasmatico povero di granuli. Una *seconda* da un nucleo rotondo, regolare, circondato da protoplasma a confini netti e ricchissimo in granulazioni Una *terza* infine risultante di cellule strettamente unite le une alle altre e così intimamente confuse che non è possibile riconoscerne i reciproci confini cellulari. Il nucleo loro è vescicoloso.



Rogowitsch, Stieda, Compte, Erdheim parlano nei loro lavori di *Hauptzellen* le quali corrispondono alle *cromofobe* che riunendosi le une colle altre si presentano come un accumulo di nuclei (*Kernhaufen*) in cui è scomparsa ogni individualizzazione cellulare, Benda (1), invece, parla di *Kernhaufen*, ma li ritiene costituiti non soltanto dalla fusione dei protoplasmi, di elementi cromofobi, ma anche dal fondersi di cellule cromofili anfofilo basofili, che avrebbero il loro equivalente non nelle cellule cromofobe od *Hauptzellen*, ma piuttosto nelle cianofili degli autori sovra indicati.

Anche Launois et Mulon fino ad un certo punto appoggiano l'asserzione di Benda, perchè descrivono dei veri e propri *Kernhaufen*, risultanti dalla fusione di una varietà di cellule cosidette siderofili. Ma questi autori giudicano che le cellule da loro nominate siderofili, corrispondano alle cromofobe di Comte e quindi di Schönemann, Thom, ecc.

Certo è che gli autori sono discordi nell'ammettere che una piuttosto che un'altra forma cellulare partecipi alla costituzione dei cosidetti *Kernhaufen*, e che, mentre la maggior parte di essi si concordano nel pensare che questi risultino dall'ammucchiarsi di *Hauptzellen* o di cellule cromofobe, Benda ritiene che essi siano costituiti più spesso dal fondersi di cellule non cromofobe, ma cromofili, anfofili e basofili; e Launois e Mulon dimostrano che sono cellule sicuramente cromofili anzi siderofili, quelle che entrano, fondendosi il loro protoplasma a costituire i *Kernhaufen*, ma aggiungono che questa cromofilia non è per così dire propria dell'elemento, ma si rivela soltanto col procedimento dell' Heidenhain, perchè tutte le

---

(1) Benda infatti dice: Zellen oder Zellhaufen mit etwas undeutlichem gegenseitigen Begrenzung, kommen ja vielfach vor, doch scheinen sie mir zugehören vorwiegend der dritten, grössten Zellart, seltener der ersten, kleinsten, nie aber den acidophilen Zellen.

cellule siderofili corrispondono, cosa assai discutibile, morfologicamente alle cromofobe degli autori ormai così spesso nominati.

***

Schönemann emise per primo l'ipotesi che esistessero dei rapporti citogenetici fra le cellule cromofobe e le cromofili, anzi quelle chiamò, come si è visto, col nome di *Hauptzellen* assegnando loro il valore di elementi fondamentali da cui procedono per trasformazione le cellule cromofili.

Comte non volle accettare l'ipotesi di Schönemann mentre Saint Remy ammise nell'acino ghiandolare della pituitaria l'esistenza di una sola sorta di cellule, dove le diverse forme che s'incontrano non sono che aspetti diversi corrispondenti a diversi momenti evolutivi di un medesimo elemento fondamentale. Concetto questo approvato da quasi tutti gli autori che vennero in seguito, e anche dal Benda il quale considera l'elemento cromofobo come punto di partenza del ciclo evolutivo funzionale della cellula, dove l'elemento fortemente granuloso a granulazioni grosse ed acidofili corrisponde all'acme, e la grande cellula, finemente granulosa, al termine ultimo del ciclo evolutivo funzionale.

Assai diverso è il concetto esposto da Launois et Mulon.

Essi pensano che le loro cellule eosinofili non granulose possano essere considerate come elementi in riposo sotto il punto di vista della secrezione. Se, dicono essi, la loro massa protoplasmatica aumenta caricandosi di granulazioni tingibili in violetto col metodo Bizzozero, esse diventano cromofili. Se d'altra parte compaiono nel loro protoplasma delle granulazioni sensibili all'azione dell'ematossilina ferrica, esse costituiscono delle cellule siderofili (1).

---

(1) Mi duole di non potere riassumere le recentissime ricerche di Guerrini e quelle di Torri, le quali comparvero quando era già in corso di stampa il presente lavoro.

M.

*
* *

Ho raccolto, durante il corso di quest'anno scolastico, le ipofisi di duecentocinquanta individui, venuti a morte in età disparate e per forme morbose le più diverse, e ne ho sottoposto parallelamente le sezioni ai metodi di colorazione diretta ed indiretta usati finora dai varî autori di cui ho parlato, per fare una critica comparativa di questi metodi, e vedere se essi rilevassero proprio elementi specifici (fucsinofili, siderofili ecc.) o se, come pareva più logico, le manifestazioni tintoriali dei granuli e le molteplici denominazioni in rapporto con esse non rappresentassero nulla di specifico, ma fossero piuttosto espressioni di una generica cromofilia.

Chi consideri i metodi Altmann, Galeotti, Heidenhain e Benda, osserva anzitutto, che l'intimo meccanesimo di essi non è punto dissimile.

Dovunque sono due azioni; una colorante ed una decolorante che si susseguono, dovunque si ha a tutta prima un intensa reazione tintoriale, predisposta in ogni elemento dall'azione di opportuni mordenti, attenuata, cancellata o sostituita più tardi per opera del decolorante impiegato. Naturale adunque che ogni granulo di protoplasma assuma indifferentemente la fucsina acida, o l'ematossilina dell'Heidenhain od una qualunque altra sostanza colorante verso cui venga col mordenzamento esagerata la sua affinità primitiva, qualunque essa sia, per cedere poi questa colorazione più o meno facilmente ad un decolorante successivo. Naturale ancora che, come del resto Fischer ed Heidenhain hanno insegnato, nulla di sostanzialmente diverso vi sia tra granulo, detto fucsinofilo e granulo siderofilo e, ciò che anche più importa, che, nessuna differenza essenziale vi sia fra granulo fucsinofilo e picrinofilo (*Metodo Altmann*), fra granulo fucsinofilo, picrinofilo e clorofilo (*Metodo Galeotti*), fra granulo siderofilo e cianofilo (*Metodo Heidenhain-Launois et Mulon*), all'infuori di una maggiore o minore cromofilia, congenita nel granulo ed esaltata con coefficiente costante dall'azione del mordente opportuno impiegato.

Dalle mie ricerche istologiche anch'io ho potuto convincermi che, qualunque sia il metodo di colorazione impiegato, tutti i granuli protoplasmatici spiegano un'affinità apparentemente uguale (fucsinofilia, siderofilia ecc. a seconda dei casi) verso la sostanza colorante, che prima agisce sopra di essi (cosa questa ormai nota dalle commentate ricerche di Fischer e di Heidenhain), per subire poi un differenziamento ulteriore di fronte ad una successiva azione decolorante spiegando alcuni granuli una capacità maggiore, ed altri una minore, nel trattenere il colore per primo fissato.

Ed ancora nelle mie ricerche ho potuto constatare la relatività dei reperti che si ottengono coi metodi di colorazione indiretta (Altmann-Galeotti-Heidenhain-Benda), poichè il numero dei granuli cromofili, e dei non cromofili o diversamente cromofili, non è che una funzione punto positiva e fissa dell'arbitraria durata del periodo decolorante.

Cosicchè se in principio tutti i granuli paiono essere omologamente cromofili, procedendo la decolorazione, alcuni. i più piccoli, cominciano a perdere il proprio colore e poi altri maggiori e così via, finchè si può ottenere la decolorazione assoluta cioè la scomparsa oggettiva di ogni cromofilia primitiva.

Quale sia la ragione di un tale diverso comportamento del granulo protoplasmatico, non è facile a dirsi.

Benda ritiene che la costituzione, e quindi le affinità chimiche diverse nei diversi granuli. stia a base di questo fenomeno e parla infatti di granulazioni acidofili e di granulazioni anfofilo-basofili che si possono mettere in evidenza col suo metodo; però egli ammette, nel contempo, che veramente i granuli più resistenti alla decolorazione perchè più intensamente colorati (acidofili) sono quelli a diametri maggiori, mentre quelli meno resistenti (anfofilo-basofili) hanno diametri minori.

D'altra parte noi sappiano dalle celebri esperienze di Fischer e di altri che la tingibilità di un granulo è funzione della struttura fisica dello stesso, nel senso che tutti i granuli hanno inizialmente un uguale potere assorbente, ma che i primi a decolorarsi sono i più piccoli e poi successivamente i maggiori,

dove la maggiore o minore affinità tintoriale e la maggiore o minore resistenza alla decolorazione sono attività esclusivamente inerenti alla struttura fisica dei substrati, indipendentemente da ogni partecipazione di fenomeni aventi la loro ragione di essere nella costituzione chimica dei substrati medesimi.

Io — come ho detto — con tutti i metodi di colorazione ho sempre trovato che i granuli più fucsinofili, o più acidofili (nel senso di Benda), o più siderofili; in una parola *più cromofili*, sono quelli più grandi e viceversa. Però non oserei, con pari certezza, affermare che, di fronte alle variazioni di struttura fisica del granulo, non si debba avere anche una variazione, almeno quantitativa, nella costituzione chimica di esso, di modo che mi parrebbe cosa migliore non designare col nome di acidofili o di anfofilo-basofili delle granulazioni che, mentre hanno sicuramente una evidente diversità di struttura fisica, non presentano altrettanto evidente differenza di costituzione chimica; e crederei più opportuno parlare non di granulazioni siderofili o fucsinofili, ecc., in omaggio alla loro apparentemente specifica affinità cromatica, non acidofili o basofili in base ad ipotetiche costituzioni chimiche non abbastanza stabilite, ma, in senso più vasto, di granulazioni *più o meno cromofili* tenendo conto della maggiore o minore capacità tintoriale del granulo, qualunque sia la incerta causa che la sostiene e determina.

Se chi applicò il metodo Altmann od il Galeotti può parlare di granuli più o meno fucsinofili, e chi si serve del metodo Heidenhain può distinguere granulazioni più o meno siderofili; non si può invece parlare di granuli fucsinofili e non fucsinofili, o di siderofili e non siderofili, nello stesso modo che è forse troppo assoluto parlare di granuli acidofili e di anfofilo-basofili, non foss'altro perchè non si può negare l'influenza che la struttura fisica del granulo esercita sul suo comportamento tintoriale. Il carattere innegabile del granulo protoplasmatico è la *cromofilia*, maggiore o minore a seconda dei casi.

***

All'inizio di queste mie ricerche, al vedere la diversità apparente di comportamento tintoriale dei granuli del citoplasma, al vedere, per esempio, che accanto a cellule granulose, che soltanto per comodità di linguaggio dirò per un momento siderofili, ve ne erano delle altre più grandi gremite da una massa minutissima di granulazioni incolore (tingibili successivamente con l'eosina), ed, accanto a cellule a granulazioni fucsinofili, delle altre xantofili (Altmann) o clorofili (basofili per inversione nel senso di Galeotti), rimasi qualche tempo perplesso e mi si presentarono queste diverse possibilità: O che esistessero nell'ipofisi almeno due sorta di cellule epiteliali cromofili, sia come forme genericamente differenti, sia come differenziazioni indipendenti di una cellula fondamentale primitiva (Launois et Mulon); oppure che la cellula ipofisaria cromofila fosse una sola, ma capace di due prodotti di secrezione diversi; oppure ancora che le due sorta di granulazioni a comportamento cromatico diverso rappresentino il prodotto evolutivo di un medesimo e solo granulo di secrezione riferibile al contemporaneo ed analogo processo svolgentesi in tutta la compagine cellulare.

Le prime due ipotesi mi parvero senz'altro da rifiutarsi. Io avevo potuto vedere con tutti i metodi di colorazione ciò che prima di me era stato osservato da Benda ed anche da Launois et Mulon, che cioè non esiste un limite netto tra le varie forme cellulari e che accanto alle cellule esclusivamente acidofili (Benda) non ce ne sono soltanto di quelle anfofilo-basofili, ma anche di quelle miste, gremite ad un tempo di granuli acidofili (più grossi) e di anfofilo-basofili (più piccoli).

Uguali reperti avevo ottenuto dai metodi di Heidenhain, Altmann, Galeotti, cosicchè ritenni impossibile spiegare la presenza di simili forme miste ammettendo una netta differenziazione della cellula ipofisaria in due tipi diversi nella loro origine, od anche soltanto nel loro destino.

Anche pensando che una medesima cellula fosse capace di

dare due prodotti morfologici di secrezione, era difficile spiegare le forme miste, quindi non restava che la terza ipotesi, emessa del resto anche da Saint Remy e da Benda, che cioè tutte le forme cellulari dell'ipofisi siano in rapporto citogenetico fra di loro e che il processo evolutivo della cellula sia associato al processo evolutivo del granulo che rappresenta la funzione della cellula stessa.

La attività cellulare si esplica nell'elemento fondamentale (*Hauptzelle-cromopobezelle*) colla formazione di granuli i quali si fanno sempre più numerosi e più grossi, cosicchè la cellula cromofoba si trasforma in cromofila dove la cromofilia (fucsinofilia, sideroflilia, ecc.) è dovuta alla presenza di granuli grossi, e quindi fortemente cromofili, stipati nella compagine cellulare (Vedi Fig 2).

Questo punto di maggiore cromofilia corrisponde all'acme funzionale della cellula. Poi il nucleo che si era conservato ricco di cromatina in questa prima fase, e quindi fortemente tingibile, comincia in generale ad impallidire, il reticolo cromatico si rilascia e spicca maggiormente nel fondo chiaro della massa nucleare, mentre la cellula s'ingrossa, quasi come se si sfiancasse, ed i granuli che la gremiscono diventano più piccoli, più sottili, meno cromofili come se andassero incontro ad un lento processo di colliquazione. Essi in confronto degli elementi più cromofili si decolorano più facilmente e quindi tutta la cellula che ne risulta appare più presto incolora (Heidenhain), salvo a riassumere nuova sostanza colorante affine risultandone le cellule grosse xantofili, clorofili, eosinofili per seconda colorazione.

Poichè non tutti i granuli in una cellula cromofila si accumulano di un tratto, così vi sono delle forme di passaggio fra le cellule *piccole meno cromofobe e le meno cromofili e le più cromofili*, e poichè non d'un tratto tutti i granuli di una cromofila per eccellenza modificano il loro comportamento nel medesimo istante, così *fra queste e le grosse cellule meno cromofili* esistono delle forme di passaggio, cioè delle cellule grosse che risultano di granuli più cromofili (acidofili, fucsinofili, siderofili) accanto a granuli meno cromofili (incolori o secondariamente ricolorati, xantofili, clorofili, eosinofili,

anfofilo-basofili) in proporzioni reciproche varie (*forme miste*).

Le cellule grandi, meno cromofili, trovandosi l'una accanto all'altra possono perdere i loro mutui confini protoplasmatici, fondendosi a formare dei sincizi cellulari (fig. 1).

Questi risultano di nuclei per lo più pallidi, nuotanti in un ammasso protoplasmico granuloso, costituito dalla fusione dei protoplasmi maturi in cui i granuli, a seconda della maggiore o minore decolorazione, sono più o meno cromofili ed hanno caratteri di fucsinofili o siderofili o cromofili acidofili, oppure



Fig. 1.

di xantofili, o clorofili o eosinofili od anfofilo-basofili; oppure sono variamente mescolati.

Questi ammassi che il Schönemann chiamava « das Kernreiche Protoplasma » riferibili al fondersi di cellule, giunte al periodo tardo della loro evoluzione furono come tali riconosciuti dal Benda e più tardi da Launois et Mulon, mentre tutti gli autori meno recenti davano ad essi il significato esclusivo di accumuli di *Hauptzellen* o di elementi fondamentali cromofobi. Ma il Benda però aggiunge, che egli ha effettivamente veduto anche le cellule aventi i caratteri di cromofobe, fuse a costituire un'altra varietà di cumuli nucleari (*Kernhaufen*) più abbondanti e ricchi di nuclei e più poveri naturalmente di protoplasma.

Anch'io ho veduto in diversi dei miei preparati dei cu-

muli cellulari risultanti indubbiamente di cellule grosse poco cromofili accanto ad altri, meno grandi, più lassi nel loro complesso, risultanti di cellule dal nucleo ora pallido e vescicoloso (come in generale quello della cellula a maturità funzionale), ora più e più fortemente tingibile, circondato di protoplasma poco abbondante ed irregolare; oppure — specialmente nelle forme a nucleo più oscuro — di un bell'alone protoplasmico, nettamente delimitato e fornito già di qualche granulo minuto. D'altra parte ho potuto osservare, e ciò forse meglio ancora coi soliti metodi di colorazione diretta (ematossilina-eosina, liquido di v. Gieson), quanto del resto già il Comte aveva veduto, che cioè tra il contenuto protoplasmico delle grandi cellule a granuli meno cromofili, e la sostanza colloide, esiste grandissima analogia di comportamento morfologico e tintoriale.

Occorre di vedere spesso delle grosse cellule a nucleo pallido, spostato ad un polo del corpo protoplasmico, che appare quasi sfiancato e costituito da un ammasso omogeneo in cui non si riesce con alcun metodo di colorazione a discernere ancora una struttura granulare; tantochè si è indotti a pensare, data l'analogia di comportamento tra il contenuto di tali cellule ed i blocchi colloidei, ad una metamorfosi colloidea del granulo di secrezione della cellula ipofisaria, tanto più che fra queste grandi cellule di aspetto omogeneo e quelle, pur esse grandi ma ancora granulose, esistono certo progressivi termini di passaggio, ossia elementi in cui si nota già un aspetto omogeneo in parte del protoplasma e qualche minutissimo granulo che risalta sul fondo di esso.

Anche il Benda pare ammetta in tesi generale questo concetto quando dice che la sostanza colloide dell'ipofisi o è un semplice prodotto di degenerazione od un prodotto di escrezione, che risulta dall'attività vitale della cellula ipofisaria e che le sue cellule anfofilo-basofili, devono considerarsi come forme mature, da cui scompaiono i granuli per dissoluzione. Ma il Benda aggiunge ancora un'altro fatto di non minore importanza, perchè dice che le cellule *cromofobe* sono *forme giovanili* o *forme in riposo*. Io credo di poter confermare questa ipotesi. Se tutto ciò che è cellula ipofisaria fosse sog-

getto ad un ciclo *biologico*, di cui le ultime manifestazioni fossero date dalla comparsa della cellula grande finemente od affatto granulosa, non si capirebbe come, data la mancanza di cariocinesi negli elementi ipofisari, fosse pòssibile la conservazione dell'equilibrio tra le varietà cellulari della ghiandola ipofisaria.

Per questo anch'io ritengo che gli aspetti sotto cui si presenta la cellula epiteliale nella pituitaria rappresentino periodi diversi della attività della cellula stessa destinata a secernere granuli che poi si trasformano per dissoluzione in sostanza colloide, non come sintesi dell'attività biologica dell'elemento, ma come espressione di una attività funzionale capace di rinnovarsi indefinitamente. Probabilmente le cellule mature si svuotano del loro contenuto in modo che non saprei precisare, siano esse isolate, siano riunite in sincizi cellulari risultanti dall'opporsi di diversi elementi giunti contemporaneamente a maturità funzionale.

Ne risultano in quest'ultimo caso degli elementi poveri di protoplasma, privi di granuli con nucleo pallido e vescicoloso dei quali alcuni — i più vecchi — andranno forse incontro a processi involutivi, mentre altri ricominciano il loro lavoro, il nucleo si fa ricco di cromatina, il protoplasma aumenta e la secrezione dei granuli ha di nuovo principio.

Questo spiega perchè esistano veramente due sorta di *Kernhaufen*, gli uni dovuti all'accumularsi di cellule aventi tutti i caratteri delle cromofobe, gli altri, all'accumularsi di cellule grosse, cromofili, a granuli minuti e a contenuto quasi omogeneo, e ci dice come l'equilibrio cellulare dell'organo possa mantenersi intatto ad onta della grande attività funzionale di esso, e della mancata rilevabile rigenerazione di elemento.

Riassumendo: La cellula fondamentale, di cui si sono più volte ripetuti i caratteri, entra in attività funzionale e, da cromofoba che essa era, diventa ricca di granuli cromofili, quindi si fa cromofila pur essa. Poi, intervenendo in corrispondenza dei granuli delle modificazioni determinate da cause incognite, questi si fanno più piccoli, sempre meno cromofili, finchè si sciolgono in una massa omogenea: la sostanza colloide. Questa abbandona il corpo cellulare, e l'elemento cromofilo ritorna cromofobo e ricomincia il suo lavoro di secrezione.

***

Tutti i metodi di colorazione indiretta che noi abbiamo veduto applicare dai diversi autori e che io stesso ho applicato nelle mie ricerche, se sono più analitici, in quanto concedono di differenziare con maggior esattezza la minuta struttura del protoplasma, aggiungono però ben poco a quello che si può vedere con una buona colorazione diretta.

La distinzione fondamentale fatta dagli autori a proposito delle cellule epiteliali della ghiandola pituitaria, in elementi cromofobi, ed in cromofili-eosinofili e cromofili-cianofili, risponde esattamente al concetto moderno della struttura istologica della porzione ghiandolare dell'ipofisi.

Io credo di potere col Benda identificare le sue cellule piccole e cromofobe e quindi le corrispondenti che si mettono in evidenza in modo analogo con gli altri metodi (una delle varietà di siderofili di Launois et Mulon e le cellule pallide di Saint Remy), con le cellule cromofobe di Flesch.

Gli elementi attivamente cromofili (fucsinofili di St. Remy, cromofili acidofili di Benda, primo tipo di cellule siderofili di Launois et Mulon) corrispondono alle eosinofili di Schönemann, di Lothringer, di Comte mentre poi le cianofili loro paiono sicuramente identiche alle grandi cellule molto finemente granulose, ma meno attivamente cromofili descritte coi soliti nomi di anfofilo-basofili (Benda) xantofili (S. Remy) siderofili (3ª varietà) e cianofili (Launois et Mulon).

Quest'ultima affermazione è fondata sul fatto che le cellule cianofili sono come le altre (anfofilo-basofili, xantofili, ecc.) quelle che hanno costantemente maggiori diametri, sono quelle che contengono quasi ad ogni età, eccettuata la prima infanzia, i noti vacuoli, gocciole di grasso endocellulare, e sicuramente sono quelle prive di struttura granulare oppure munite dei granuli più piccoli, con questa differenza, che, mentre i metodi indiretti concedono ancora di mettere in evidenza differenziandoli questi granuli, od almeno una gran parte di essi, un analogo risultato non si ottiene con i metodi di colorazione diretta, data la insufficienza del mordente.

Anche fra le cellule cianofili esistono delle forme di passaggio, e si vedono degli elementi a protoplasma fondamentalmente omogeneo, su cui spiccano pochi e grossi granuli eosinofili. Anche fra le cianofili ne esistono di più scure e di meno, e le più scure che sembrano blocchetti di sostanza colloide sono certamente in stretti rapporti morfologici e tinto-



Fig. 2.

riali con essa (fig. 2) (nella fig. 2 sono visibili cellule cromofili a granuli grossi, cellule cromofili a granuli piccoli e cellule cromofobe).

*
* *

Ho alluso alla presenza di grasso endocellulare, come reperto normale, e debbo aggiungere che le mie osservazioni concordano in proposito esattamente con quelle recentissime dell'Erdheim perchè anch'io, come lui, ho veduto che la quantità e l'ampiezza dei vacuoli, che stanno (Benda-Erdheim) sicuramente a rappresentare gli spazi lasciati vuoti da gocciole di grasso che li occupavano a fresco e di cui non rimane che un residuo, sotto forma di un grumo di pigmento lipocromo

(Erdheim) quale sovente si può osservare nel centro del vacuolo stesso, sono proporzionali all'età dell'individuo cui l'ipofisi appartiene ed allo stato di maturità funzionale dell'elemento in cui si studiano, nel senso, che tanto più grandi essi sono, quanto maggiore è l'età dell'individuo e funzionalmente più maturo l'elemento.

La presenza di grasso nel protoplasma della cellula ipofisaria è ad ogni modo un fatto che si deve ritenere di natura fisiologica sebbene ci sfuggano da una parte l'origine e dall'altra il significato funzionale di esso.

Tutte le ghiandole pituitarie, che, nel corso delle mie ricerche, ho avuto occasione di esaminare, le ho riunite schematicamente in gruppi tali che potessi facilmente avvertire e studiare le influenze esercitate sopra di esse, da determinate condizioni generali, abnormi o meno dell'organismo.

Ho potuto notare che *l'età dell'individuo* non è senza influenza sulla costituzione dell'ipofisi, e, come l'Erdheim, ho ripetutamente osservata la iperplasia del connettivo fondamentale, la sclerosi senile della ghiandola. Anche ho notato con lo stesso Autore che nell'età giovane prevalgono nell'alveolo ghiandolare le cellule fondamentali, mentre più tardi sono le cromofili quelle che assumono la prevalenza numeraria, ma in nessun caso sono riuscito come afferma Erdheim ad avvertire una imponente diminuzione di queste anche nell'età più avanzata. Nel vecchio, come nell'adulto, delle cellule granulose più o meno cromofili ce ne sono costantemente molte e fra esse talvolta prevalgono quelle aventi granuli maggiori e talvolta le altre più grandi gremite di granuli minutissimi od a protoplasma prevalentemente o completamente omogeneo. Le cellule fondamentali sono certamente in numero molto minore.

Lo stato di gravidanza, esercita indubbiamente un'influenza sull'attività metabolica della ghiandola ipofisaria ed io in alcuni casi (quattro) di donne venute a morte in gravidanza ed in puerperio e sezionate nel nostro Istituto, ed in alcune ricerche sperimentali, di controllo eseguite in varie cavie gestanti uccise, ho, come Launois e Mulon et Comte, notato i segni caratteristici d'una esagerata cromofilia, e quindi di una

grande attività funzionale degli elementi ghiandolari, restando per me indefinibile, se tale fenomeno rappresenti un'energia attiva della ghiandola, o soltanto una reazione di essa, se cioè esista un vero aumento di funzione legato alla presenza di numerosi granuli di secrezione, o se l'aumento di questi non rappresenti che un aumento di attività metabolica dell'ele-mento ghiandolare ipofisario conseguente all'accrescente inten-sità degli stimoli che subentra nel periodo gravidico.

Per ciò che riguarda i rapporti fra il comportamento della ghiandola ipofisaria in *condizioni morbose generali* del-l'organismo, acute o croniche che esse siano, ho potuto infine convincermi, che queste non hanno su quello alcuna sicura rilevabile influenza.

Mi restano ora da riferire quei pochi casi in cui ho notato nel parenchima ghiandolare delle alterazioni patologiche ben definite, degne di essere ricordate.

In un caso di meningite, ho osservato un tipico processo di *infiammazione interstiziale* della ghiandola ipofisaria. Questa, macroscopicamente normale, apparteneva ad un in-dividuo di trentacinque anni.

L'esame microscopico rivelò in essa la presenza di aree necrotiche più o meno estese e di un attivo processo di neo-formazione infiammatoria originato dalla capsula ghiandolare e dalla zona limitante i due lobi, e diffuso di qui nello spes-sore della ghiandola stessa. Fitti cordoni di giovane con-nettivo fisso, pseudoplasmacellule, plasmacellule tipiche, cellule linfocitoidi in istretto senso, costituivano il neoplasma infiam-matorio, il quale, mentre circondava a guisa di cercine le aree necrotiche, schiacciava tutto attorno i residui di alveoli in-globati, di cui restavano ancora pochi ed isolati elementi epiteliali (Fig. 3).

Questo caso merita di essere ricordato, date le estremamente rare descrizioni di vere infiltrazioni infiammatorie nello stroma ipofisario.

Benda dice di avere come il Thom esaminato un buon numero di ipofisi, tolte ad individui morti di meningite, senza aver mai veduto nulla di simile. Tutte le osservazioni relative a processi flogistici delle ipofisi si riducono ad un caso riferito

dal Thom stesso, in cui egli parla di *ipofisite purulenta* senza darne una più chiara descrizione, ad un caso descritto da Benda di ascesso del lobo posteriore senza la menoma diffusione al lobo anteriore, e ad un caso di Ponfik il quale descrisse in un setticoemico la presenza di microrganismi nel lume dei vasi ipofisarii, senza che esistesse un cenno a reazione flogistica del tessuto interstiziale.

Un altro caso su cui desidero di richiamare in breve l'attenzione è *un tumore adenomatoso* della ghiandola ipofisaria, trovato in un individuo di 75 anni con arteriosclerosi diffusa,



Fig. 3.

senza l'acromegalia. Questi aveva uno sviluppo scheletrico buono, ben proporzionato e regolare.

Macroscopicamente, la ghiandola era grossa ma non protrudeva attraverso alla tenda della sella turcica che era del tutto intatta in ogni sua parte. Tagliata, lasciava fuoruscire un liquame di aspetto purulento che, sottoposto ad esame microscopico, si riconosceva costituito da cellule epiteliali, identiche a quelle che si riscontrano nelle normali ipofisi. Tutta la metà sinistra e la parte mediale della metà destra del lobo anteriore presentavano un aspetto abnorme, una coloritura bruniccia, una prominenza considerevole sulla superficie di taglio, che cedeva facilmente alla lama del coltello quel residuo d'aspetto purulento di cui ho parlato.

Microscopicamente, accanto alla parte normale si notava un accumulo di cellule continuantesi direttamente con quelle del tessuto normale da cui il tumore non era che in quella parte nettamente delimitato.

Le cellule di questo erano di varia grandezza e giacevano fittamente l'una accanto all'altra, con iscarsa frapposizione di spazi interstiziali. I limiti cellulari erano netti. Tutte le varietà di cellule ipofisarie vi erano rappresentate, però prevalevano le cellule giovani, chiare, rudimentali, cosicchè l'assieme del tumore poteva paragonarsi nel suo aspetto istologico a quello



Fig. 4.

della ghiandola, tolta ad un individuo di età giovanissima. Questa analogia era ancora confermata da un'altro reperto, che cioè nelle cellule del tumore era scarsissimo il grasso e che solo negli elementi funzionalmente più adulti si riesciva a mala pena a discernere qualche vacuolo, mentre le cellule della parte di ghiandola sana contenevano tutte (certo in rapporto con l'età dell'individuo) una quantità rilevante di gocciole di grasso, le quali nelle cellule grandi finissimamente granulose erano spesso più grosse del nucleo stesso. (Fig. 4).

Non mi pare inutile l'aver riferito questo caso, non perchè esso abbia la minima originalità ed importanza, ma soltanto perchè esso si può aggiungere a molti analoghi descritti, per dimostrare ancora una volta che è possibile incontrare dei tumori dell'ipofisi in individui punto acromegalici.

Minore importanza presentano altre lesioni patologiche

dell'ipofisi osservate da me e riferibili a *degenerazione colloide* di essa.

Ho osservato numerosi esemplari, in cui le cavità cistiche (colloidee), normalmente situate nella zona limitante i due lobi della pituitaria, erano esageratamente ampie, in modo che tutta la zona limitante stessa pareva trasformata in una sola cavità tappezzata di epitelio appiattito e colma di sostanza colloide.

Nell'ipofisi di una donna di 48 anni, morta di pneumonite, ho trovato una grande quantità di blocchi colloidei che zaffavano anche il lume di quasi tutti gli alveoli della ghiandola (colloide intrafollicolare secondo Thom).

Nel caso di una donna di 34 anni, morta di broncopneumonite, esisteva nella metà destra del lobo anteriore della ipofisi una cavità cistica grande come un grano di miglio, rivestita da epitelio che sebbene deformato conservava tuttavia i caratteri dell'epitelio alveolare normale ed era riempita di sostanza colloide (ciste colloide secondo Thom).

In una donna di 60 anni morta di marasmo, accanto alla *atrofia generale* della ghiandola, notai verso la parte mediana della zona corticale un'ampia piastra di connettivo sclerosato fibroso, povero di nuclei con scarsi residui di alveoli ghiandolari inglobati e schiacciati dal tessuto neoformato.

Un'*iperplasia del connettivo*, generalmente diffusa ed associata ad atrofia della parte ghiandolare, incontrai in individui di età vecchia (68-69-74 anni) morti uno di nefrite, ed in stato di marasma gli altri due (*).

In uno di questi (nefritico di 68 anni) osservai una ricchissima distribuzione di vasi, tale da concedere di parlare di *cavernoma* basandosi sopra analoghe osservazioni condotte prima che da me, da Comte, de Coulon ed altri.

Analogo reperto trovai, per ciò che concerne la distribuzione dei vasi, nell'ipofisi di una bambina di otto anni morta di meningite.

(*) Queste osservazioni si possono congiungere a quelle esposte già da Ponfick (Mixedema), da Thom (Marasmo), Benda (Arterio sclerosi e morbo di Basedow).

Conclusioni.

1. Qualunque metodo di colorazione serve ugualmente bene per lo studio della cellula granulare ipofisaria, la cui tingibilità non è mai espressione di un'affinita cromatica specifica del granulo, ma di una generica, maggiore o minore cromofilia di esso.

2 Tutte queste forme cellulari, caratterizzate dal loro aspetto più o meno granuloso, formano un tutto continuo dove le cellule aventi caratteri più spiccati sono legate per mezzo di tanti punti di passaggio alle altre, e dove ogni classificazione in tipi diversi fatta in base a caratteri tintoriali non può essere che artificiale ed arbitraria, come quella che è funzione della maggiore o minore arbitraria durata della decolorazione.

3. Il comportamento dei granuli di fronte ai coloranti è certo proporzionale alla struttura fisica loro nel senso che più intensamente si colorano, e più energicamente resistono alla decolorazione i più grossi e poi sempre i più piccoli. Se anche variazioni di costituzione chimica si associno a variazioni di struttura fisica nel determinare il comportamento tintoriale diverso del granulo, non si può negare; ma nemmeno per questo, sicuramente stabilire.

4. Gli aspetti diversi, sotto cui si presenta la cellula epiteliale ipofisaria, corrispondono a momenti diversi del ciclo funzionale di essa.

5. Dare una classificazione esatta dei varî tipi di cellula ipofisaria, dove così numerose e varie sono le forme di passaggio, e dove così relativi ed arbitrarî sono i metodi di indagine è certamente impossibile. L'interpretazione dei preparati deve essere sempre razionalmente soggetta alle considerazioni sovraesposte.

6. La presenza di grasso nella cellula ipofisaria è un fatto che si può dire costante ed in rapporto con l'età dell'individuo cui l'ipofisi appartiene e con la maggior maturità funzionale dell'elemento in cui esso si trova.

7. L'aspetto della ghiandola ipofisaria si modifica col variare dell'età, risente l'influenza dello stato di gravidanza cui risponde con evidente iperplasia dei suoi elementi, ma non pare risentire nettamente l'azione di manifestazioni morbose svolgentisi in altre parti dell'organismo.

Al mio maestro Prof. Foà che ha voluto consigliarmi queste ricerche, concedermi così ricco ed abbondante materiale di studio ed aiutarmi con preziosi consigli, l'espressione della mia più viva gratitudine.

Maggio 1904.

BIBLIOGRAFIA

Flesch, Verhandlungen der 57. Naturforscher-Versammlg. Magdeburg 1884. S. 195.

Dostojewski, *Archiv f. mikrosk. Anat.*, XXVI, 1886.

Lothringer, *Archiv f. mikrosk. Anat.*, XXVIII, 1886.

Schönemann, *Virchow's Arch.*, CXXIX, 1892.

Comte, *Ziegler's Beiträge*, 1898.

Thom, *Archiv f. mikrosk. Anat.*, Bd. 57.

Erdheim, *Ziegler's Beiträge*, XXXIII, 1903, S. 220.

Saint Remy, *Archives de biologie*, XII, 1892.

Benda, *Verhandlungen d. Deutschen Physiologischen Gesellsch. zu Berlin 1899-1900*. N. 5-7-18, Febbraio 1900.

Id., *Neurologisches Centralblatt*, 1900, N. 17.

Id., *Berlin. klin. Wochenschrift*, 1900, N. 52.

Id., Handbuch der pathologischen Anatomie des Nervensystems (Herausgegeben von Flatau, Jacobson, Minor) V. Abtheilung, S. 1419. Berlin 1903.

Launois et Mulon, *C.-R. de la Société de biologie*, Marzo 1903.

Id., *Annales de gynécologie et d'obstétrique*, Gennaio 1904.

Rogowitsch, *Ziegler's Beiträge*. Bd. IV, 1889.

Stieda, *Ziegler's Beiträge*, Bd. VII, 1890.

Fischer, Fixirung-Färbung und Bau des Protoplasmas. Jena 1899.

Pappenheim, Grundriss der Farbenchemie, 1903.

De Coulon, *Virchow's Archiv*, CXXXXVII, 1897.

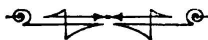
Ponfik, *D. Zeitsch. f. klin. Medicin*, XXXVIII, 1899.

Id., Verh. d. deutsch. path. Gesellsch., V. Tagung 1898, S. 35.

Fraenkel, Stadelmann, Benda, *D. medicin. Wochenschrift*. 1901, N. 31-33.

Sternberg, Die Akromegalie, Wien 1897.

Tamburini, *Centralblatt f. Nervenheilkunde und Psychiatrie*, 1894.



B. MORPURGO. R. FUSARI, *Direttori responsabili.*

Stabilimento Tipografico G. CAPELLA - Ciriè.

TITO CARBONE

La sera del 6 settembre si è spenta la vita di uno dei più nobili fra i cultori della Patologia.

TITO CARBONE, *professore di Anatomia Patologica nella Università di Pisa, è morto a 41 anni, di febbre maltese, contratta studiando un caso di questa malattia.*

*L'*Archivio, *che nel precedente fascicolo ha raccolto l'ultimo vigoroso atto scientifico del prof.* CARBONE, *manda al collaboratore pregiato un affettuoso, riverente estremo saluto.*

La vita di TITO CARBONE *fu esemplare per virtù e per laboriosità.*

Laureato a Torino, entrò ben presto come assistente nell'Istituto del professore Foà, che lo amò come figlio carissimo. Curioso di scienza, non si limitò ad approfondire l'Anatomia Patologica, ma s'interessò vivamente ai problemi generali della Biologia e studiò con amore Chimica Fisiologica. Di mente aperta, dotato di memoria tenace, acquistò ben presto una cultura molto vasta, che gli permise di trattare con geniale versatilità temi assai differenti. Onesto fino allo scrupolo, non pubblicò che quel tanto che gli parve sicuramente provato e rinunziò ad una produzione scientifica molto abbondante.

D'animo mite e generoso, fu un maestro anche per gli amici, ai quali partecipava i frutti del proprio studio e del proprio pensiero.

Con l'espressione bonaria e sorridente del volto, portava dovunque la serenità e la dolcezza; nondimeno era fiero ed inflessibile, e, se seppe trovare nel perdono di un'offesa ragione di conforto, non si umiliò mai.

Dopo aver provate non poche difficoltà per ascendere la carriera Universitaria, stava appunto per toccarne il culmine, quando la morte lo colpì.

Della notevole opera scientifica del CARBONE, *tratterà nel prossimo fascicolo dell'*Archivio, *il suo maestro prof. Foà.*

LA REDAZIONE.

TITO CARBONE

16 Luglio 1863 — 6 Settembre 1904

Il giorno 6 Settembre 1904 si spense in Milano TITO CARBONE, Professore di Anatomia patologica all' Università di Pisa. Egli aveva colà divinato un caso di infezione Melitense nel cadavere di un soldato Catanese dalla cui sindrome clinica non si era potuto comprendere di che si trattasse, e, isolato che egli ebbe il microbio, che è causa di quella infezione, l'impiegò nello studio della azione sua biologica sugli animali.

Sventuratamente contrasse egli stesso l'infezione e dal 19 Luglio al 6 di Settembre di questo anno fu una vicenda continua di febbri ora più ora meno ardite, e di dolori neuralgici o muscolari con sintomi allarmanti di indebolimento del cuore e con accessi asmatici facili in lui che era enfisematoso e pingue. Morì di sincope in un giorno in cui pareva che vi fosse la remissione di tutti i sintomi e che le cose accennassero al meglio.

Così si spense, con grande dolore di quanti lo hanno conosciuto, un tipo nobile e alto di studioso e di pensatore, lasciando un vuoto che sarà sentito per molto tempo. Morì alla vigilia di vedere coronata la sua viva e fondata speranza di essere fatto ordinario, dopo di che, senza più alcuna preoccupazione di carriera, egli avrebbe dato tutte le sue forze ad accrescere la sua già ricca produzione scientifica, e con quella, a diffondere nella Nazione la conoscenza del suo bel nome, degno di vasto ambiente e di riconoscimento generale.

Tito Carbone era nato il 16 Luglio 1863 a Carbonara Scrivia nel Tortonese, luogo d'origine della sua famiglia

paterna. Il padre suo, Domenico, fu poeta e letterato di bella fama, autore della famosa satira politica: « Re Tentenna » per la quale fu paragonato a Giuseppe Giusti. La madre, donna di alto e delicato sentire, fu Camilla Lessona sorella di Michele. Tito ebbe la sventura di perderla quando era ancora bambino e ancora giovinetto perdette il padre, onde a ragione osserva il di lui egregio fratello avvocato Giorgio che le qualità svolte da Tito col crescere degli anni, egli le ebbe ereditariamente, poichè non si può dire che le abbia più tardi acquisite nell'ambiente domestico. Fin da ragazzo si sono manifestate in lui due qualità eminenti: la riflessività e la tenerezza degli affetti che si estendeva alle persone, agli animali e alle cose; qualità che lo hanno accompagnato per tutta la vita. Appassionato della lettura, studiò avidamente i libri di storia naturale di Figuier, attingendo fino dalle prime sue occupazioni quell'amore della natura che lo ha compenetrato per tutta la sua vita. Avido di romanzi di Verne sentì nondimeno alla sola età di 10 anni il dubbio che essi potessero dare un concetto inesatto della scienza, e lo confidava chiedendo consiglio allo zio Michele Lessona. Tito Carbone percorse gli studi secondari a Torino, a Pavia e a Firenze dovendo egli seguire le sorti del padre di frequente trasferito da una all'altra sede al governo degli studi. Fu a Pavia che, pure compiendo con onore gli studi scolastici, sentì nascere la passione della lepidotterologia, e la coltivò con grande amore comprendendo che quello studio sarebbe stato per lui uno stimolo ad acuire il senso dell'osservazione e della critica scientifica. L'antico collezionista di farfalle non si spense che colla vita, perchè nelle sue brevi vacanze annuali, ovunque si fosse recato o sulle Alpi o a Napoli da suo fratello, o a Carbonara, continuò ad arricchire la sua bella collezione e a tenersi in corrispondenza scientifica con qualche specialista della materia.

Quando il padre suo nel 1880 dovette recarsi a Firenze a dirigervi il Liceo Dante, egli lasciò a malincuore Pavia dove aveva vissuto nell'amore dello studio e di qualche preziosa amicizia come quella di Luigi Berzolari attualmente Professore di Matematica a Pavia; amicizia che ha teneramente

conservato fino alla morte, e che l'antico compagno di scuola teneramente gli ricambiava ricordando, fra tante altre cose, di avere da lui la prima volta nel Liceo apprese le teorie di Darwin e di Spencer. A Firenze Tito Carbone finì il corso liceale, ma non vi fu felice: egli sofferse del cambiamento e forse in quella epoca egli ebbe a superare una crisi psicologica quale non di rado s'affaccia ai giovani nel periodo della pubertà, e che mena a cambiamenti insospettati, e plasma l'intelletto e la coscienza in quella forma che potrà forse mutare nell'intensità e nella estensione, ma non più per tutta la vita, nei suoi caratteri fondamentali. Uscì trionfante dalla sua crisi, e si recò a Torino a intraprendere gli studi Universitari pieno di animazione e di generose tendenze e di libere idee.

Era incerto se inscriversi alla facoltà di Scienze o a quella di Medicina e chiese consiglio a un Professore di quel tempo, il quale lo disanimò dal coltivare gli studî scientifici e indicandogli di preferenza il fine pratico di una professione, nel che ha mostrato un poco felice intuito. Carbone ebbe allora conforto dal padre suo, il quale lo stimolò a studiare medicina e gli pose innanzi l'ideale dell'insegnamento Universitario, presentendo nel figlio un cultore della scienza piuttosto che un futuro professionista, e il padre ebbe l'intuito felice. Morto questi nel 1883, si resero meno felici le circostanze della famiglia, ma Tito allievo del Collegio delle Provincie compiè tuttavia felicemente gli studi il 21 Luglio 1886 conseguendo la laurea coi pieni voti assoluti.

Dopo la laurea fu a curare i colerosi a Tortona e si rese benemerito della salute pubblica; indi assistette il Professore Lombroso come medico delle carceri ove spiegò la grande bontà del suo cuore verso i detenuti, taluno dei quali si dava ammalato al solo scopo di vederlo e di parlargli. Tito non resistette a quel posto, ove fu in lotta col Direttore delle carceri sordo alle sue esortazioni di migliore trattamento ai carcerati. Fu allora che egli trovò il posto di assistente all'Istituto di Anatomia patologica ove rimase dal Novembre 1899 sino ai primi mesi del 1891, dopo dei quali fu chiamato alla direzione del laboratorio fisio-patologico dell'Ospedale Mauriziano Umberto I, ove rimase fino al 1896. In questa epoca

ebbe alcune gravi incertezze sulla via che avrebbe dovuto seguire e in uno stato di crisi quasi disperata si decise a partire per l'America come Medico di bordo per vedere se vi avrebbe potuto fare qualche cosa di utile. Fu con dolore che i suoi amici lo videro partire come un povero avventuriero, lui tutto fatto per conquiste scientifiche, e punto tagliato alle esigenze pratiche della vita, e di qual vita!

Per fortuna ritornò presto in Europa pieno di speranza, ma anche con un fondo di esperienza sulla realtà delle cose nel mondo transatlantico, quando per la sventura deplorata che toccò al dott. Villa, assistente all'Istituto siero-terapico, e soccombuto ad una infezione morvosa, egli potè sostituirlo colà e farsi collaboratore dell'amico suo Prof. Belfanti. Il 1892 aveva ottenuto il titolo di libero docente presso l'Università di Torino e il 1897 si presentò al concorso per titoli ed esame di Anatomia patologica a Cagliari. Il Prof. Barbacci, già anziano nella carriera fu dichiarato il primo e rimase a Siena; subito dopo di lui fu eletto Carbone che si recò a Cagliari Professore straordinario di Anatomia patologica e incaricato della Patologia generale. Col dicembre 1898 fu trasferito a Modena e nel dicembre 1903 si trasferì a Pisa ove lo aveva chiamato il voto unanime della Facoltà. Era stato fatto socio dell'Accademia di Medicina di Torino il 1894, e poi nel 1899, dell'Accademia di Scienze, lettere e arti di Modena. Ebbe allievi suoi il Prof. Gatti, il dott. Zanfrognini, il dott. Cevidalli e il dott. Zironi, tutti devoti alla sua cara memoria. Il primo fece intitolare al nome suo il laboratorio di Anatomia patologica dell'Ospedale di Suzzara che il Prof. Dionisi, successore di Carbone a Modena, inaugurò con un discorso commemorativo.

L'operosità scientifica di Tito Carbone abbraccia un periodo di 17 anni. La prima pubblicazione fu una memoria Clinica sulla paralisi spastica infantile presentata come tesi di laurea, e in cui sono raccolte diligentemente alcune osservazioni cliniche. Seguono alcune prime note raccolte nell'Istituto di Anatomia patologica di Torino, come quelle sull'adenoma del tenue di cui ha descritto tre varietà, ed altre sull'istologia della milza di cavia, di coniglio e di cane

pubblicate insieme col Prof. Foà, in cui sono descritti elementi cellulari formati da un nucleo e da un protoplasma assai sottile e veliforme in cui sembrano impigliati dei corpicioli rotondi od ovali, appiattiti, incolori e molti somiglianti a piastrine del sangue. Più tardi il Carbone pubblicava un lavoro sui veleni prodotti dal proteo volgare da cui concluse che questo batterio coltivato in carne produce colina, etilendiamina, gadinina e trimetilamina, tutte basi già state trovate nella putrefazione del pesce sebbene non si sapesse a quali dei numerosi bacteri della putrefazione fossero da attribuire. Una ptomaina elaborata da un dato bacterio o altre sostanze aventi un'azione simile possono produrre l'immunità. Un caso d'ictiosi congenita viene accuratamente descritto dal lato anatomico, e poi ne è discussa minutamente la patogenesi pervenendo come altri Autori ad una conclusione negativa. Forse col tempo si potrà dilucidare quando sieno meglio progredite le conoscenze chimiche sulle sostanze cornee; per ora non rimane che a considerare l'ictiosi come una iperplasia omologa dell'epidermide da causa altrettanto ignota quanto l'iperplasia generale del tessuto adiposo o del tessuto osseo.

Sulla costituzione chimica della sostanza amiloide il Carbone con Grandis fece alcune ricerche da cui concluse che la detta sostanza con contiene nessun gruppo di idrato di carbonio e resta escluso che la reazione dello jodio sia dovuta a sostanza analoga alla cellulosa all'amido.

In altro opuscolo il Carbone descrive un caso di Colotifo in cui l'infezione era localizzata quasi interamente al colon, non essendovi nell'ileo che una placca un po' tumefatta appena sopra la valvola del Bahuino. L'autore isolò dai vari organi il b. tiphi e ne rilevò tutti i caratteri specifici coi metodi fin allora conosciuti; più dimostrò d'origine tifica anche una endocardite che complicava la malattia fondamentale. In un lavoro sulla necrosi degli arti prodotta da iniezione di caustici alcalini nelle arterie, sono descritte le lesioni che presentano i vari tessuti e segnatamente i muscoli e i nervi.

Un primo importante contributo di chimica biologica ri-

guarda la conoscenza dei pigmenti chimici dei melanosarcomi. In esso conferma la dottrina di Nenky che le melanine dei melanosarcomi non contengono ferro e sono in istretto rapporto col pigmento della pelle e dei peli. Un gruppo di lavori comprende le ricerche fatte da Foà e Carbone sul processo pneumonico e ad essi segue una ricerca di Balp e Carbone sui prodotti tossici del bacillo del carbonchio e un'altra di Carbone sopra una cisti del dotto toracico e sopra un tumore teratologico del fegato.

Un altro importante contributo chimico del Carbone fu quello sulla natura del pigmento malarico, che sarebbe identico all'ematina. Questa alla fine non è che un prodotto della digestione sia gastrica sia pancreatica dell'emoglobina: ond'è naturale che il plasmodio della malaria assorbendo l'emoglobina del globulo rosso fornisca dell'ematina come prodotto della digestione intracellulare.

Carbone e Mensi descrissero un caso di meningite cerebro-spinale da bacillo del tifo e Carbone e Perrero resero noto un caso di tetano reumatico che secondo gli Autori era dovuto alla localizzazione del bacillo di Nicolayer nei bronchi. Essi ne discutono l'importanza e il modo d'azione trattandosi dello sviluppo di un bacillo ordinariamente anaerobio cresciuto tuttavia in ambiente aerobio come è l'albero respiratorio. Altro contributo chimico ha recato il Carbone collo studio della origine del grasso nei processi degenerativi, in cui ammette che la lecitina costituisce uno dei termini del processo che conduce alla produzione del grasso nelle sostanze albuminoidi. Carbone e Becchio fecero delle ricerche chimiche sui sarcomi e vi trovarono di notevole la presenza di protagone e d'istone e la parentela che esiste fra gli elementi connettivi meno differenziati come quelli del timo, e gli elementi dei sarcomi più maligni a piccole cellule. Negli uni e negli altri è caratteristica la ricchezza in composti fosforati nucleine e lecitine, e la presenza di nucleo-istone. In talune ricerche sovra un pigmento che si trova nelle orine degli ammalati di morbo di Addison, Carbone rilevò che esso è assolutamente analogo, se non addiritura identico al pigmento dei melano sarcomi. Carbone crede che la constatazione di

un pigmento nell'urina, ricco di zolfo, possa essere elemento prezioso di diagnosi differenziale in casi che simulano il morbo di Addison, ma in cui la colorazione è data da altra specie di pigmento, per lo più da emosiderina. In un lavoro sul valore del siero antistreptococcico Belfanti e Carbone nel 1897 trovarono che sperimentalmente si riesce ad ottenere dei sieri immunizzanti verso gli streptococchi che hanno servito a produrli e non verso streptococchi di altra origine. Persino 20 centimetri cubi di un siero sono impotenti contro un streptococco diverso, mentre 0,1 c. c. dello stesso siero è sufficiente contro lo streptococco che fu adoperato per produrlo. Nello stesso anno Carbone ha fatto esperienze sulla estirpazione della ghiandola timo, e concluse che essa non è un organo necessario alla vita e non esercita un'azione sull'accrescimento nè sulla ematopoesi dell'animale operato. Un'altra serie di ricerche fece il Carbone con Belfanti sulla natura della antitossina difterica. Da essa detti Autori conclusero che la sostanza antitossica e la emoglobina si mostrano costantemente inseparabili; ossia che il potere antitossico è direttamente proporzionale alla quantità di globulina precipitabile coi sali.

È del 1898 l'importante scoperta fatta da Carbone e Belfanti della produzione di sostanze tossiche nel siero di animali inoculati con sangue eterogeneo. Si può dire che è da questa scoperta fatta prima e indipendentemente dal lavoro congenere di Bordet, che ha originato tutta la serie di esperienze successivamente fatte sulle emolisine e sulle citotossine. È noto che i detti Autori hanno trovato che il siero d'animale inoculato con sangue etorogeneo è tossico per l'animale che ha fornito il sangue stesso. La loro conclusione fu tratta da numerose esperienze comparative fatte su varie specie di animali. Essi videro anche che la formazione della sostanza tossica era legata al globulo rosso e non al plasma iniettato. Le esperienze di Bordet, di Ehrlich e di Morgenroth, pure portando a conseguenze molto importanti e originali, furono però precedute dalle belle osservazioni predette, le quali è da rimpiangere non sieno state più ampiamente svolte dai nostri Autori connazionali.

A Modena il Carbone fece col D. Generali delle ricerche sulla patogenesi della gotta. Da esse gli Autori dopo avere rilevata l'insufficienza delle dottrine prevalenti formularono in base ad esperienze proprie la ipotesi che nell'organismo dei gottosi dalla scomposizione della nucleina dei tessuti, invece di derivare come nell'organismo normale dell'acido urico, si produca direttamente dell'adenina, la quale provoca nei tessuti dei processi necrotici e flogistici che danno luogo ad una deposizione di acido urico nella forma di urato di adenina, trasformantesi più tardi lentamente in urato di soda o di ammoniaca o di calce, che sono i componenti normali dei tofi-gottosi. Pure da Modena il Carbone pubblicava delle importanti contribuzioni allo studio della anatomia patologica come quella sul Mughetto capace di produrre dei linfomi, e quello sulla tubercolosi della milza come fatto primitivo seguìto dalla formazione di una cirrosi del fegato per diffusione delle tossine tubercolari, e un altro sull'ittero grave, forma clinica del morbo di Weill prodotta da una varietà di bacillus coli, e altro sull'atrofia gialla acuta del fegato in cui il tossico che la produsse era d'origine intestinale, e altro ancora sopra uno struma adonomatoso dell'ipofisi in cui mancavano le cellule cromofili e mancava eziandio l'acromegalia. Ma tra i lavori che nel periodo assai fecondo della sua residenza a Modena ha pubblicato il Prof. Carbone, vanno segnalati, quello sopra una nuova specie di immunità, e quelli sulla coagulazione del sangue e sull'azione dei costituenti chimici dei linfociti sul sangue e sull'organismo. Carbone ritenne che i fenomeni della setticemia diplococcica dipendono essenzialmente dalla presenza in circolo di prodotti di disgregazione delle cellule in generale e dei leucociti in ispecie. Fra quei prodotti la maggior importanza l'avrebbe l'istone, col quale Carbone ottenne l'immunizzazione del coniglio verso l'infezione pneumonica. In un lavoro sul complicato argomento della coagulazione del sangue, Carbone sottopose a minuto esame le teorie dominanti e ha ripetuto molte esperienze degli Autori che si sono più di recente occupati dell'argomento. È in questo lavoro che vediamo per la prima volta da esso applicato sistematicamente il metodo di

dosare la quantità relativa di fermento fibrinoso contenuta in una data soluzione, utilizzando l'estratto di teste di sanguisughe, già dal Prof. Sabbatani indicato per lo stesso scopo.

Tutto il lavoro è così denso di esperienze e di considerazioni da renderne assai malagevole una suntificazione. E lo stesso è dell'altro sull'azione dei costituenti chimici dei linfociti sul sangue e sull'organismo, in cui viene discussa la natura dei componenti chimici come il nucleo-istone, la nucleina e l'acido nucleinico, e ne viene partitamente studiata con corredo di numerose esperienze l'azione sul sangue. Scopo finale dell'A. era quello di scoprire le ragioni di quelle alterazioni che vengono all'organismo dalla scomposizione e dalla morte di elementi cellulari, i cui prodotti si versano nel sangue e nella linfa. Le alterazioni predette riguardano sopratutto la coagulabilità del sangue, le variazioni della pressione sanguigna e del meccanismo della respirazione, e la permeabilità dei vasi e la secrezione della linfa, la febbre e le alterazioni locali, come le necrosi, le desquammazioni e lo sfacelo di cellule epiteliali, e la chemiotassi positiva dei leucociti.

L'ultimo lavoro del Carbone fu svolto durante il suo soggiorno a Pisa e fu argomento fatale per lui: la febbre di Malta. Già infetto egli stesso dal micrococco melitense ne scrisse le proprietà culturali e biologiche colla solita larghezza di mezzi e di considerazioni, e con un ordine e una chiarezza così limpida da superare in ciò i suoi maggiori lavori precedenti. Della febbre di Malta se erano ben noti i principali sintomi clinici, non altrettanto era noto il reperto istologico, e dobbiamo a Carbone se oggidì conosciamo alcune delle più caratteristiche alterazioni prodotte dal micrococco melitense; quelle sopratutto della milza e del fegato in cui, oltre al dilagamento del sangue nei vasi molto dilatati, spicca la presenza di una grande quantità di cellule globulifere derivate dall'endotelio delle pareti vasali che esercita un'azione fagocitaria sui globuli rossi. L'A. ha veduto esaltarsi di molto la virulenza del micrococco melitense coi passaggi ripetuti di esso nel coniglio e vide spiegare su questo animale non solo un'azione settica o di moltiplicazione del virus nel sangue, ma anche un'azione

fortemente tossica per endotossine che si liberano nell'organismo infetto. Nelle cavie ebbe il singolare reperto di una vaginalite con atrofia del testicolo. Il microorganismo si moltiplica molto nel sangue e si trova abbondante negli organi anche molto tempo dopo l'infezione quando gli animali ne sembrano già guariti. Anche negli animali come nell'uomo i due fatti dominanti sono la grave congestione dei visceri addominali e la distruzione abbondante di globuli rossi e di globuli bianchi. E' da questa decomposizione di elementi che deriverebbero sostanze venefiche secondarie, alle quali sarebbe dovuta gran parte della sindrome clinica. La presenza di molte globulifere rappresenterebbe in certo modo l'esistenza di un mezzo di difesa con cui i fagociti allontanano i prodotti di mortificazione degli elementi cellulari; da ciò deriverebbe la relativa benignità della febbre di Malta; benignità che disgraziatamente non ha potuto essere dimostrata nell'organismo del Carbone, il quale forse aveva il cuore e l'apparato respiratorio poco resistente per affezioni pregresse.

Così si spense a 41 anno un uomo di forte ingegno, di vasta cultura, di animo aperto ad ogni bella emozione dell'arte e della scienza, di cuore sensibilissimo verso le sofferenze altrui; indulgente col prossimo e altruista sino alla devozione; onde lo hanno avuto in gran pregio quanti lo hanno avvicinato, e lo tennero insieme per un valoroso uomo di scienza e per un tipo di bontà squisita. Alcuni documenti famigliari dimostrano quanto fine intendimento d'arte e quanta delicata poesia delle cose fosse nell'animo del nostro compianto, la cui perdita è appunto tanto più amara, perchè se non è infrequente di trovare chi emerga per singole qualità eminenti d'ingegno, più raro è, invece, di trovare una così bella armonia di qualità intellettuali e morali come quella che offriva Tito Carbone.

Pio Foà.

Torino, Dicembre 1904.

5